

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL
FACULTÉ DES SCIENCES

**RACÉMISATION ET ANTIRACÉMISATION D'ACIDE
AMINÉ DANS DES COMPLEXES DU TYPE
N-SALICYLIDÈNE-L-PHÉNYLALANINE CUIVRE (II)**

THÈSE PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DES SCIENCES PAR

HA HUY-RIEM

INGÉNIEUR CHIMISTE DIPLOMÉ
DE L'UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

POUR L'OBTENTION DU GRADE
DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

INSTITUT DE CHIMIE
DE L'UNIVERSITÉ DE
NEUCHÂTEL

AVRIL 1978

F. Stettler - DISS-PRINT - Fribourg

**RACÉMISATION ET ANTIRACÉMISATION D'ACIDE
AMINÉ DANS DES COMPLEXES DU TYPE
N-SALICYLIDÈNE-L-PHÉNYLALANINE CUIVRE (II)**

THÈSE PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DES SCIENCES PAR

HA HUY-RIEM

INGÉNIEUR CHIMISTE DIPLOMÉ
DE L'UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

POUR L'OBTENTION DU GRADE
DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

INSTITUT DE CHIMIE
DE L'UNIVERSITÉ DE
NEUCHÂTEL

AVRIL 1978

F. Stettler - DISS-PRINT - Fribourg

IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

Racémisation et antiracémisation d'acides
aminés dans des complexes du type N-sali-
cylidène-L-phénylalanine-cuivre (II)

de Monsieur Huy-Riem Ha

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel,
sur le rapport des membres du jury,

Messieurs les professeurs K. Bernauer,
P. Baccini, E. Stutz et Th. Kaden (Bâle)

autorise l'impression de la présente thèse sans exprimer
d'opinion sur les propositions qui y sont contenues.

Neuchâtel, le 6 juillet 1978

Le doyen :

J. P. Schaer.



J.-P. Schaer

à feu mon père

ma mère

mes soeurs aînées

Yến et Kim Khanh

REMERCIEMENTS

Le présent travail a été effectué dans les laboratoires de l'institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel de printemps 1973 à Juillet 1976 sous la direction du Prof. K. Bernauer. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma chaleureuse gratitude pour l'assistance infatigable et les conseils qu'il m'a prodigués.

Je remercie MM. Les Prof. Kaden (Bâle), Baccini, et Stutz d'avoir accepté d'être membres du jury de cette thèse.

Je remercie M. le Prof. D. Vonderschmitt, Chef de Laboratoire de Chimie de l'Hôpital cantonal de Bâle, de m'avoir permis de préparer mon examen de thèse dans son établissement.

Je remercie la famille G. Jeanneret pour la correction et la dactylographie du texte.

Je remercie le Département de l'Instruction Publique de l'Etat de Neuchâtel de m'avoir aidé financièrement par l'octroi d'un poste d'assistant durant l'exécution de ce travail.

Bâle, le 23 juin 1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

TABLE DES MATIERES

	page
1. Introduction	1
1.1. Aperçu historique	2
1.1.1. Synthèse de N-salicylidène-L-phényl- alanine cuivre (II) (MLH_2O)	2
1.1.2. Réaction possible : la racémisation	6
1.2. Diastéréosélectivité - Enoncé du problème	11
2. Caractérisation de N-salicylidène-L-phényl- alanine cuivre (II)	
2.1. Synthèses de MLH_2O et de ML	15
2.2. Propriétés spectrales	17
2.3. Détermination de K_{MLH_2O} / K_{MLOH}	21
2.3.1. Titrage acidimétrique	21
2.3.2. Titrage spectrophotométrique en milieu H_2O :éthanol (62:38)	23
2.3.3. Titrage spectrophotométrique par la pyridine	26
3. Etude cinétique de la racémisation de N-salicylidène- L-phénylalanine cuivre (II) dans un tampon de di- méthylamine à pH supérieur à 10	
3.1. But de l'étude cinétique	35
3.2. Partie expérimentale	36
3.3. Détermination des constantes d'équilibre	38

3.4.	Interprétation de la loi cinétique	44
3.5.	Vérification théorique de la loi cinétique	58
3.6.	Discussion et conclusion	64
4.	Mesures de stéréosélectivité	69
4.1.	Enoncé du problème	69
4.2.	Stabilité et stéréosélectivité des complexes mixtes formés de MLH_2O et de différentes amines optiquement actives	69
4.3.	Cinétique	80
4.4.	Mesure de la stéréosélectivité à l'état d'équilibre	86
4.4.1.	Isolement du complexe	86
4.4.2.	Isolement de l'acide aminé	90
4.5.	Discussion	93
5.	Techniques de mesures et préparation de ligands	100
5.1.	Techniques de mesures	100
5.2.	Synthèses de ligands	100
5.2.1.	Dédoublément de (R,S)-1-phényléthylamine	100
5.2.2.	Synthèse de (S),(R)-N-éthyl-1-phényléthylamine	102
5.2.3.	Synthèse de α -picolyl-(R),(S)-1-phényléthylamine	103
5.2.4.	Synthèse de 6-Me- α -picolyl-(R),(S)-phényléthylamine	104
5.2.5.	Synthèse de N,N'-bis-(R),(S)-1-phényléthyl-1,3-diaminopropane	105
5.2.6.	Isolement de phénylalanine antiracémisé	105

5.2.7.	Synthèse de (R,S)-1-pyridine éthyl-amine	107
5.2.8.	Dédoublément de (R,S)-1-pyridine éthylamine	109
5.2.9.	Synthèse de (R)-(+)-1-pyridine éthyl- α -picolyl amine	111
6.	Résumé	112
7.	Bibliographie	113

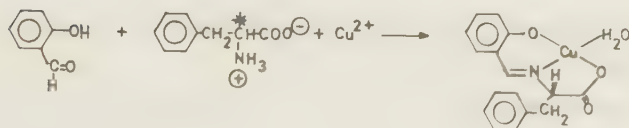
Abréviations

MLH ₂ O	[Cu(SAL-L-Phala)H ₂ O] = (N-salicylidène-L-phénylalanine)cuivre(II) monohydrate
ML	(N-salicylidène-L-phénylalanine)cuivre(II)
MLOH	hydroxo(N-salicylidène-L-phénylalanine)cuivre(II)
MLB	(diméthylamine)(N-salicylidène-L-phénylalanine)cuivre(II)
B	diméthylamine
L ₁	EtPEA = N-éthylphényl-1-éthylamine
LL ₁	PiPEA = N-(α -picolyl)-phényl-1-éthylamine
LL ₂	6Me-PiPEA = N-(6-méthyl- α -picolyl)-phényl-1-éthylamine
LL ₃	N,N'-PEAdap = N,N'-bis(phényl-1-éthyl)-1,3-diaminopropane
LLL ₁	Pi-PyPEA = N-(α -picolyl)-pyridine-1-éthylamine
solvant choisi = éthanol 95%-eau (1:1)	

1. INTRODUCTION

Les complexes métalliques de bases de Schiff occupent une place importante dans le développement de la chimie des composés de coordination. De nombreuses publications témoignent de ce fait. Le champ d'investigation couvert par celles-ci est vaste et diversifié telle la synthèse, les propriétés physico-chimiques ou l'importance biologique de ces complexes dont la grande stabilité a permis la préparation de composés de coordination aussi bien avec les métaux de transition que ceux des groupes s ou p, comme le N-salicylidène-aniline magnésium(II).

Notre travail se limite à l'étude d'un complexe, le N-salicylidène-phénylalanine cuivre(II), (abrégé ainsi [Cu(sal-phala)H₂O]), que l'on prépare en solution aqueuse par réaction du salicylaldéhyde avec la phénylalanine (optiquement active ou non) en présence d'un sel de cuivre(II). La condensation du groupe carbonyle de l'aldéhyde et de l'amine primaire de l'acide aminé conduit à une liaison azométhine (-CH=N-) qui est stabilisée par la coordination de l'azote au métal. La réaction est la suivante:



On obtient un composé qui, bien que simplifié, peut être considéré comme un modèle pour les complexes métalliques dérivés de la vitamine B₆ (pyridoxal-pyridoxamine). Ceux-ci se forment selon le schéma suivant:

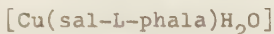


Ces complexes métalliques dérivés de la vitamine B₆ ont suscité un intérêt croissant depuis les années cinquante et de ce fait plusieurs articles de revue ont paru à ce sujet.

De plus amples informations sur les dérivés contenant le pyridoxal sont données par [1] et par [2] sur les complexes du type $[M(\text{sal-acide aminé})]$ en tant que modèles.

1.1. Aperçu historique

1.1.1. Synthèse de N-salicylidène-L-phénylalanine cuivre(II)



On connaît depuis plus de cent ans des complexes métalliques de bases de Schiff. Ainsi, le salicylaldimine cuivre(II) qu'on synthétise à partir d'acétate de cuivre(II), de salicylaldéhyde et d'ammoniaque, a été préparé en 1840 déjà par Jørgensen et coll. [3]. On devra cependant attendre 114 ans pour que le premier travail sur des complexes métalliques de N-salicylidène-amino acide soit publié [4]. Ces composés, synthétisés à partir de 4-nitrosalicylaldéhyde et de divers acides

aminés ont contribué, en tant que modèles simplifiés, à l'étude de la réaction de transamination. La coordination d'un ion métallique à la base de Schiff stabilise si bien la liaison azométhine qu'elle n'est pas hydrolysée dans un mélange dioxanne-eau à pH 3. En appliquant la méthode dite de variation continue on constate que le complexe contient les composés initiaux dans un rapport 1:1:1 [5]. Nakahara [6] cristallise le $[\text{Cu}(\text{sal-gly})_n\text{H}_2\text{O}]$ ($n=1,5$) et constate que la composition du complexe n'a aucun rapport avec l'ordre selon lequel les réactifs sont mélangés. Apparaissent alors les premières mesures des propriétés physiques de ce complexe. Kishita et coll. [7] proposent une structure dimère pour $[\text{Cu}(\text{sal-gly})_n\text{H}_2\text{O}]$ ($n=0;1,5$ et 5) à l'état solide. Cette proposition se fonde sur la spectroscopie IR et sur la mesure du moment magnétique. Dans les acides libres, le groupe carboxylique montre une bande de vibration anti-asymétrique entre 1633 et 1705 cm^{-1} tandis que dans le complexe, il apparaît à $1583\text{--}1599\text{ cm}^{-1}$ (disque de KBr). Le moment magnétique théorique ($1,73\text{ MB}$) est légèrement inférieur au moment mesuré ($1,8$ à $1,9\text{ MB}$). Koshita et coll. proposent alors la formule suivante:

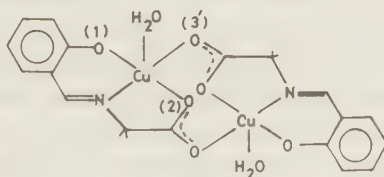


Fig. 1

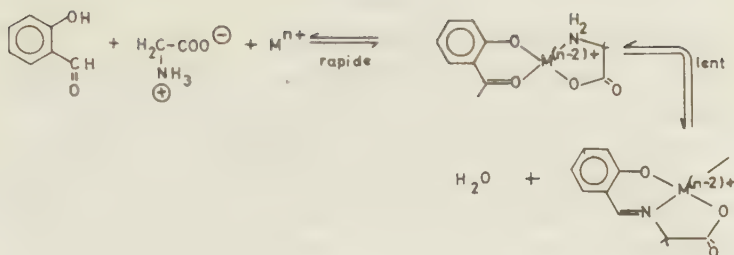
La structure dimère fut ensuite confirmée par une détermination structurale aux rayons-x [8]. Cette analyse confirme la pentacoordination du cuivre(II) et

montre aussi que celui-ci se trouve pratiquement au centre de la base de la pyramide formée par un azote et quatre oxygènes (1,2,3',H₂O). Avec ses 2,33 Å, la liaison Cu-O (3') est la plus longue de la molécule.

Les complexes de N-salicylidène-acides aminés avec des ions métalliques trivalents (Fe³⁺, Co³⁺) ont également été préparés [9]. Ces composés sont peu solubles dans les solvants apolaires et précipitent la plupart du temps sous forme de sel de sodium ou de potassium. Il est possible de rendre ces complexes plus oléophiles, soit en augmentant le nombre de carbones de la chaîne alcoyle portée par le carbone en α de l'azote (du groupement azométhine) soit en neutralisant la charge négative du complexe par un cation d'amine quaternaire [10].

Nakao et coll. [11] furent les premiers à préparer le complexe de N-salicylidène-L-phénylalanine cuivre(II). L'analyse élémentaire indique qu'il s'agit d'un composé de formule [Cu(sal-L-phala)(sal.H₂O)H₂O]. Ce complexe fond entre 203 et 208°C ; une solution aqueuse fait apparaître une bande de transition électronique à 659 nm. Cependant aucune autre analyse n'est fournie pour établir la structure du complexe. O'Connor et coll. [12] et [13] ont aussi préparé ce complexe dont l'analyse élémentaire indique qu'il s'agit d'un monohydrate comparable à [Cu(sal-gly)] de la figure 1.

La cinétique de la formation des complexes N-salicylidène-glycine-cuivre(II), zinc(II) et nickel(II), a été étudiée en détail par la technique du pH-stat en solutions aqueuses à 25°C [14]. Un mécanisme impliquant un effet Template (c'est-à-dire une assistance du métal dans la réaction) a été proposé.

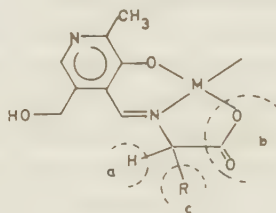


Jursík et Hájek [15] ont préparé des complexes de cuivre(II) avec des acides N-salicylidène- α -amino dicarboxyliques (glutamique et aspartique). Ils concluent sur la base des spectres électroniques (UV et vis) et vibrationnels (IR) que la coordination du deuxième carboxylate (celui qui n'est pas porté par le carbone α de l'acide aminé) dépend de la longueur de la chaîne carbonée. Pour l'acide aspartique, la coordination de ce deuxième carboxylate dépend aussi du fait que l'acide est racémique ou optiquement actif. De plus, la nature du produit formé dépend du pH et du milieu réactionnel. Le complexe obtenu est parfois un polymère. Carlisle et coll. [16] ont préparé $[\text{Cu}(\text{sal-L-phala})]$ de deux façons (en solutions éthanolique et aqueuse) et obtiennent deux complexes différents. Celui préparé dans l'alcool ne contient pas d'eau de coordination, tandis que celui préparé dans l'eau est un hydrate. Si le moment magnétique de l'hydrate est normal (1,7 MB), celui de l'anhydre est abaissé à 1,37 MB (à 292°K), ce qui suggère une structure polynucléaire. Le poids moléculaire déterminé dans une solution chloroformique de N-salicylidène-L-valine cuivre(II) fait penser à une structure tétra-nucléaire. Le couplage du spin dans ce complexe est

attribué à un recouvrement entre les orbitales 3d_{yz} et 3d_{xz} du cuivre et les orbitales 2p de l'oxygène.

1.1.2. Réaction possible: la racémisation

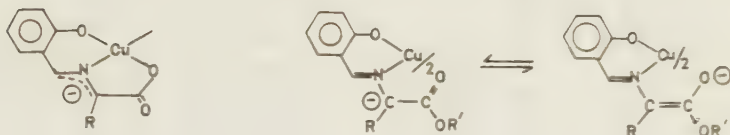
Snell et coll. montrèrent, en 1950, qu'on peut imiter plusieurs réactions de coenzyme pyridoxalphosphate, (vit.B₆), à l'aide de modèles simplifiés. Ces réactions non enzymatiques se font en général en solution aqueuse (à 100°C, à pH faiblement acide, neutre ou faiblement basique) et atteignent l'équilibre en trente minutes à quelques heures. Les différentes possibilités de réactions de ces modèles sont résumées dans le tableau 1.1.2. Ces différentes réactions possibles (que le rapport ligand-métal soit 1:1 ou 2:1) passent par la rupture d'une liaison (voies a, b ou c):



De toutes les réactions mentionnées dans le tableau 1.1.2., c'est la transamination qui a été la plus étudiée. Par contre, la racémisation n'a pas beaucoup attiré l'attention des chercheurs.

Lorsqu'on prépare le complexe issu de la réaction entre l'aldéhyde salicylique et un ester d'acide aminé optiquement actif en présence d'un sel de cuivre(II), il y a racémisation en cours de préparation, si la synthèse se déroule dans une solution alcoolique d'acétate de sodium [17], tandis que le complexe N-salicylidène-acide aminé cuivre(II) est nettement plus stable du point de vue de l'activité optique. Ce gain de stabilité

peut s'expliquer d'une part, par le fait que la coordination du carboxylate au métal rend le cycle de chélation conformationnellement stable ce qui place l'hydrogène porté par le carbone- α dans une position moins accessible aux particules nucléophiles du milieu réactionnel, et d'autre part, par le fait que la forme anionique peut être plus fortement stabilisée dans l'ester que dans l'acide libre par un effet de résonance. Le schéma suivant illustre cette explication.



La cinétique de la racémisation de complexes aldimine-cuivre(II) a été à plusieurs reprises étudiée dans des solutions éthanoliques de NaOH en présence de pyridoxal [18], d'aldéhyde salicylique ou de ses dérivés [19][20]. Si le pyridoxal catalyse la transamination dans un domaine pH optimum de 4-8 et la racémisation entre 9 et 10, le salicylaldéhyde catalyse la racémisation à partir de pH 7 sans provoquer de transamination. Dans les mêmes conditions d'expérience, les vitesses de racémisation croissent selon l'acide aminé utilisé.

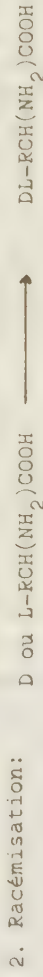
phénylalanine = méthionine $\geq$ alanine > valine > isoleucine

Cette même série de réactivité relative se retrouve pour la réaction de transamination. Si des groupes attracteurs d'électrons (tels que $-N=$, NH^+ , NO_2 , sont présents sur le cycle benzénique du salicylaldéhyde

Tableau 1.1.2.

Réaction des acides α -aminés dans les modèles qui sont catalysées par le pyridoxal et par les ions métalliques.

A. Réactions dues à la réactivité de l'hydrogène sur le carbone (rupture a)



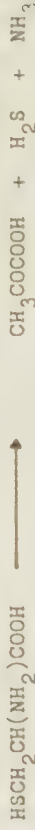
3. Dégradations: a) désamination oxydative



b) désamination non-oxydative d'un acide hydroxyaminé (ex. sérine)



c) désamination et désulfurisation (ex. homocystéine et cystéine)



4. Synthèse

a) d'un acide hydroxyaminé à partir d'un aldéhyde et de glycine

b) de tryptophane à partir de sérine et d'indole

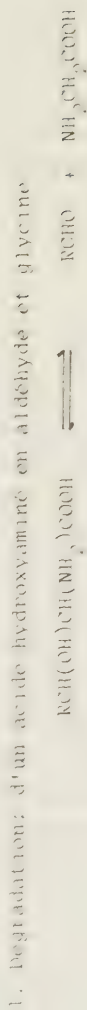
Tableau 1.1.2. (suite)



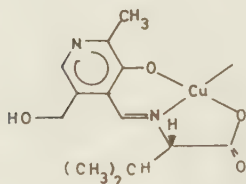
b. Réactions dues à la réactivité du groupe carboxylate (rupture b)



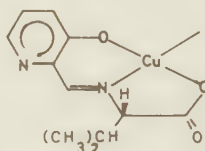
c. Réactions dues à la réactivité du reste R (rupture c)



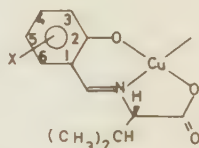
en position ortho ou para (par rapport à la liaison azométhine), la vitesse de racémisation croît sensiblement. Weinstein et coll. [13] ont étudié la racémisation de quatre complexes différents constitués par le même acide aminé (ici la L-valine) dans une solution alcoolique (95%) contenant un équivalent de NaOH par rapport au complexe (à 50°C) et ont constaté que la racémisation est une réaction de pseudopremier ordre catalysée par les acides ou les bases. Ces quatre complexes sont:



(I) [Cu(pyr-L-Val)]



(II) [Cu(3,2Hpyr-L-Val)]



(III) X=H [Cu(Sat-L-Val)]

(IV) X=4,NO₂ [Cu(4,NO₂-Sat-L-Val)]

La réactivité relative de ces quatre complexes décroît dans l'ordre suivant:



Une étude de la racémisation d'un complexe d'aldimine avec un cation trivalent (bis(N-pyridoxylidène-L-alanine aluminium(III)) effectuée à l'aide de l'échange entre H et D à $pD > 10$ (dans D₂O) [21], montre que la racémisation est accompagnée d'un échange de ligand et que si on part d'un composé LL, il se forme les diastéréomères DL ou DD.

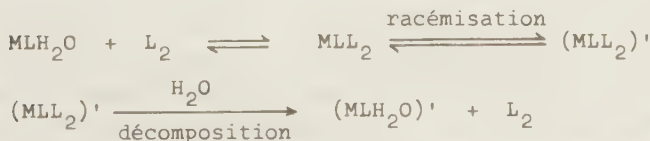
Le complexe N-pyridoxylidène-L-valine nickel(II) racémise de façon peu ordinaire dans une solution méthanolique de NaOH. La vitesse de racémisation du complexe, déterminée par polarimétrie (à $\lambda = 358 \text{ nm}$), suit

une loi du premier ordre en OH^- . Cette vitesse de racémisation diminue si on ajoute un excès de ligand; on peut expliquer cette particularité par la formation d'une particule moins réactive, le bis(N-pyridoxyli-dène-L-valine) nickel(II). Le complexe de cuivre manifeste aussi cette tendance. Si on mesure la vitesse de réaction à $\lambda = 429 \text{ nm}$, on constate que celle-ci devient proportionnelle au carré de la concentration en OH^- . L'auteur de cette étude attribue cette anomalie aux réactivités différentes des complexes de configuration $\wedge$ et $\triangle$ [22]. Ce fait nous fut particulièrement utile, lorsque nous dûmes distinguer entre les complexes mono- ou bisligandés.

1.2. Diastéréosélectivité - Enoncé du problème

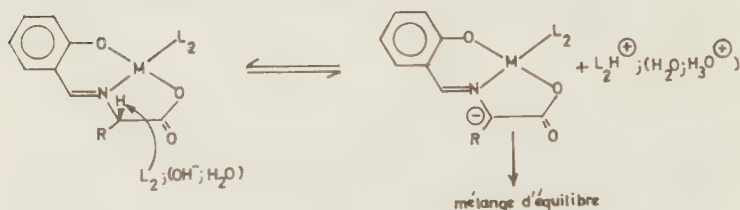
Nous entendons par diastéréosélectivité, la formation préférentielle d'un ensemble présentant deux ou plusieurs éléments de chiralité. Les interactions entre ces éléments détermineront la stabilité relative des produits. Le sujet a été discuté dans plusieurs articles de revue, dont [23][24].

Le but de notre travail est de faire apparaître et d'étudier une stéréosélectivité dans la formation de complexes mixtes (diastéréomères) du type suivant $[\text{Cu}(\text{sal-L-phala})\text{H}_2\text{O}]$ (abrégé MLH_2O) avec des ligands auxiliaires (L_2) selon le schéma réactionnel suivant:



La nature du ligand auxiliaire L_2 est variable. Il peut être une monoamine ou une polyamine porteuse ou

non d'un reste asymétrique. Afin d'éviter un échange d'amine dans le ligand principal du complexe au niveau de la liaison azométhine [25], nous n'utilisons que des amines secondaires. L'hydrogène du carbone en α de la liaison azométhine (appartenant à la "partie acide aminé" du ligand principal, ici la L-phénylalanine de configuration S [26]) devient relativement acide lors de la formation du complexe et peut alors réagir avec des particules nucléophiles telles OH^- ou L_2 . A l'état d'équilibre, une diastéréosélectivité sera déterminée par la différence de stabilité relative des produits lorsque ceux-ci représentent un mélange de diastéréomères et sera donc contrôlée par des facteurs thermodynamiques. Une sélectivité cinétique peut apparaître lorsque des intermédiaires ou des états de transition apparaissent sous forme de diastéréomères. Plusieurs possibilités de formation peuvent apparaître comme l'indique le schéma réactionnel suivant:

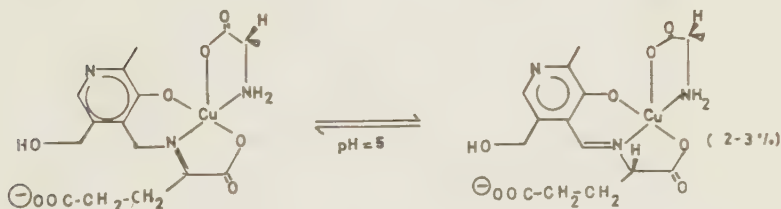


Afin de déterminer l'importance de ces différents facteurs, une étude cinétique suffisamment fouillée sera nécessaire.

Par antiracémisation, nous entendons que, lorsque le complexe initial contient l'acide aminé sous forme ra-

cémique, dans le mélange d'équilibre la proportion des deux antipodes est différente de 1.

Il ressort de la littérature que seul un exemple de diastéréosélectivité pour la réaction de transamination est connu [27]. Les auteurs de ce travail, Longenecker et Snell, ont provoqué la transamination, dans une solution aqueuse à pH 5 de pyridoxal et d'un sel de cuivre(II), entre la D-(ou L)-alanine (ou la D-(ou L)-phénylalanine) en excès et l'acide α -cétoglutamique. A l'équilibre et après décomposition du complexe, ils ont observé un enrichissement de 2 à 3% de l'acide L-glutamique lorsque c'est la L-alanine qui est employée. Longenecker et Snell pensent qu'il y a coordination d'une molécule d'acide aminé qui dirige ainsi la formation préférentielle du diastéréomère LL plus stable que le LD.



On connaît aussi des synthèses asymétriques d'acides aminés effectuées à l'aide de complexes de cobalt(III) de base de Schiff. Ainsi, $\bigwedge -K[Co(sal-S-val)(sal-gly)]$ réagit avec l'acétaldéhyde en solution aqueuse à pH 12,2 (à 17°C), pour donner, après décomposition du complexe ayant atteint l'état d'équilibre, la thréonine et l'allothréonine dans un rapport différent de 1 [27 bis].

2. CARACTERISATION DE N-SALICYLIDÈNE-L-PHENYLALANINE

=====

CUIVRE(II),

=====

2.1. Synthèses

2.1.1. Synthèse de N-salicylidène-L-phénylalanine monohydraté (MLH_2O), (selon [13])

2,44 g (20 mmol) de salicylaldéhyde fraîchement distillé (Fluka SA) et 3,63 g (22 mmol) de L-phénylalanine (Fluka SA) sont dissous dans 50 ml d'eau et chauffés sous vigoureuse agitation à 50°C. A ce mélange hétérogène de couleur jaune, ajouter 4,0 g (20 mmol, d'acétate de cuivre(II) monohydraté pour analyse. Le chauffage et l'agitation sont maintenus pendant 90 minutes. Après refroidissement de la solution, filtrer le solide. Recristalliser dans 200 ml d'un mélange dioxanne-eau (1:1). Filtrer et sécher le solide à 100°C pendant 12 heures. Concentrer le filtrat à 100 ml. Une deuxième portion de produit cristallisé. Après filtration et séchage à 100°C pendant 12 heures, les deux solides sont réunis. On obtient ainsi 5,2 g (75%) de complexe dont le point de fusion se situe entre 200 et 203°C (réf. [12] : 200°C). Une analyse iodométrique du cuivre donne un poids moléculaire de 350 environ et l'analyse élémentaire permet de conclure que le composé a une formule équivalent à $CuC_{16}H_{15}NO_4$. (Nous appelons ce complexe MLH_2O).

Analyse élémentaire

	C	H	N
calculé	55,10	4,33	4,02
expérimental	54,93	4,38	4,44
réf. [12]	54,59	4,38	4,74

2.1.2. Synthèse de N-salicylidène-L-phénylalanine anhydre (ML)
(selon [16])

6,11 g (50 mmol) de salicyaldéhyde sont dissous dans 400 ml d'éthanol à 95% (95% EtOH) et 8,25 g (50 mmol) de L-phénylalanine dans 250 ml d'eau. Ces deux solutions sont mélangées lentement sous agitation. Une solution de 9,98 g (50 mmol) d'acétate de cuivre(II) monohydraté dans 200 ml d'eau est alors ajoutée goutte-à-goutte à la première solution. Tout en maintenant l'agitation, chauffer le mélange à 100°C pendant 12 heures. Le solide qui se sépare de la solution est recristallisé dans 2 litres de méthanol bouillant. Après filtration et séchage à 100°C pendant 12 heures, on obtient 11,5 g (70%) de complexe. L'analyse élémentaire permet de conclure que le complexe a une formule équivalent à $\text{CuC}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_3$. (Nous appelons ce complexe ML).

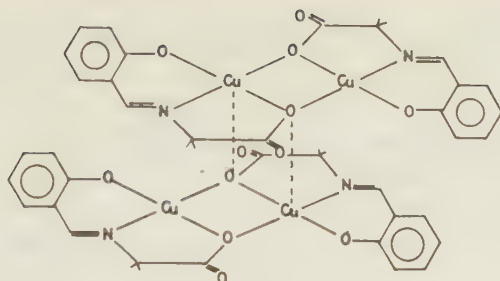
<u>Analyse élémentaire</u>	C	H	N
calculé	58,08	3,93	4,23
expérimental	57,71	4,03	4,34
réf. [16]	57,95	3,92	4,27

2.1.3. Comparaison des propriétés physiques de ML et MLH_2O

	MLH_2O	ML
solubilité	$3,16 \cdot 10^{-2*}$	$0,72 \cdot 10^{-2*}$
couleur	vert foncé	olive
structure	cristalline	amorphe

* : dans EtOH 95%, à 25°C

Carlisle et coll. [16] ont mesuré le moment et la susceptibilité magnétique de MLH_2O et de ML. Dans un solvant apolaire (CHCl_3) par exemple, ML est présent sous forme tétranucléaire [28].



MLH_2O se déshydrate en ML dans une solution bouillante d'éthanol 95% en 30 minutes.

Kato et coll. [29] ont étudié en détail les composés de la même famille que ML, lorsqu'ils sont à l'état solide.

Dans des solvants polaires (pyridine, diméthylsulfoxyde), ML est dépolymérisé et une molécule de solvant coordonne au métal [15][30].

MLH_2O a une structure comparable à celle de $[Cu(salgly)H_2O]$ de la figure 1.

Nous avons aussi synthétisé MLH_2O racémique. Sa solubilité est plus faible que celle de MLH_2O optiquement actif. Gillard et Wotton [31] pensent que cet abaissement de solubilité serait dû au fait qu'il s'agirait d'un complexe tétranucléaire comparable à ML.

2.2. Propriétés spectrales

2.2.1. Spectres électroniques (UV et visible)

Une solution eau-alcool (92:8) de MLH_2O fait apparaître quatre bandes de transitions électroniques dans la région UV et une dans le visible.

MLH ₂ O		[Cu(sal-L-val)(H ₂ O) _{1,5}] [13]	
$\lambda_{\max}$ [nm]	$\log \epsilon_{\max}$	$\lambda_{\max}$ [nm]	$\log \epsilon_{\max}$
255	4,25	222	4,31
244	4,27	243	4,34
270	4,08	270	4,14
360	3,71	366	3,70
670	1,97	641	2,04

Ces bandes sont attribuées aux transitions électroniques suivantes ([32] et références y mentionnées):

λ [nm]	transition
$\left. \begin{array}{l} 255 \\ 244 \\ 270 \end{array} \right\}$	$\pi_2 \longrightarrow \pi_2^*$ (ligand)
360	$\pi_1 \longrightarrow \pi_1^*$ (ligand)
670 ¹	$d \longrightarrow d$ (métal, chromophore CuNO ₃)

¹ : cette bande est comparable à celle de

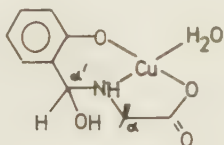
[Cu(sal-gly)H₂O] : $\lambda_{\max} = 662 \text{ nm}$ (dans H₂O)

$\log \epsilon_{\max} = 1,98$ donnée par [6]

2.2.2. Spectre infrarouge

La molécule d'eau coordonnée au cuivre dans MLH₂O donne une large bande d'absorption à 3200 cm⁻¹ envi-

ron. Si l'on sèche MLH_2O (sur P_2O_5 et sous vide pendant trois jours) l'aspect de celle-ci se modifie et elle se dédouble. ML par contre, ne donne qu'une bande d'absorption à 3400 cm^{-1} . Les spectres infrarouges sont reportés dans la figure 2. Le dédoublement de la bande à 3200 cm^{-1} que nous avons signalé ci-dessus peut s'expliquer par la présence dans MLH_2O d'une certaine quantité de complexe hydrolysé.



Sous l'effet de P_2O_5 , MLH_2O perd sa molécule d'eau de coordination et dimérise. Le nouveau composé formé contient donc un groupe OH et un groupe NH dont les bandes d'absorption sont respectivement situées à 3400 cm^{-1} (stretching vibration) et 3250 cm^{-1} . Gillard et Wotton [31] ont observé le même phénomène avec MLH_2O préparé par hydrolyse du bis-(saldimine-phénylalaminate d'éthyle) cuivre(II). ($\nu_{\text{OH}} = 3460\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NH}} = 3230\text{ cm}^{-1}$) Ces auteurs mentionnent en plus une dimérisation de MLH_2O lorsque ce dernier est chauffé à 160°C .

$\Delta\nu = 3010\text{ cm}^{-1}$, nous trouvons la bande de vibration du groupe $\text{CH}(\alpha)$ en conjugaison avec le cycle benzénique et à $\nu = 2890\text{ cm}^{-1}$, $\text{CH}(\alpha)$ [9].

Une comparaison des spectres IR de MLH_2O , MLH_2O séché sur P_2O_5 et ML avec celui de $[\text{FeLH}_2\text{O}]$ [9], fait apparaître une très grande ressemblance. L'absence de bande de vibration dans le domaine compris entre 1700 et 1740 cm^{-1} où absorbe le groupe carboxylique

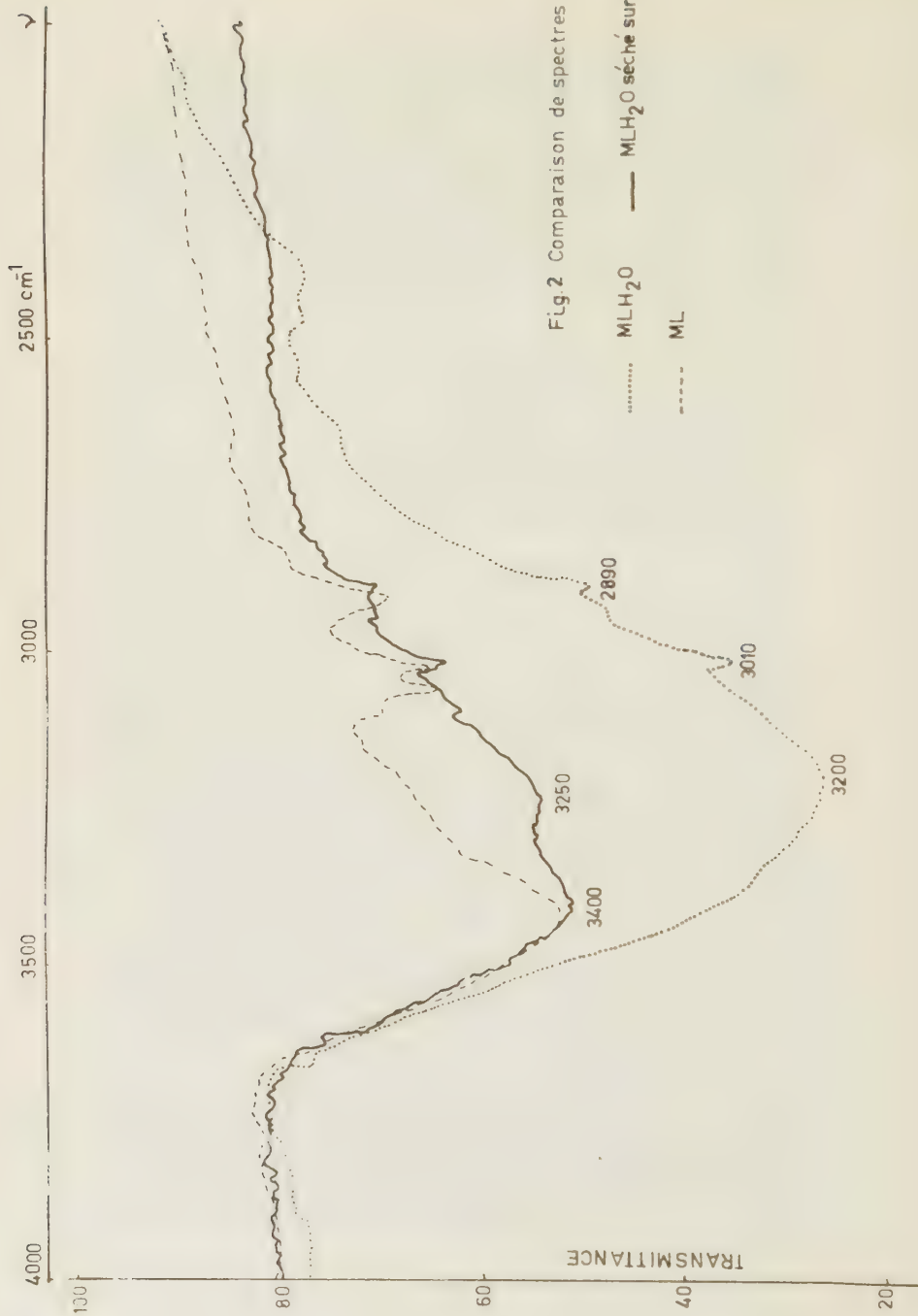


Fig. 2 Comparaison de spectres IR

..... MLH_2O — MLH_2O séché sur P_2O_5

----- ML

libre, montre que le groupe carboxylique est coordonné. Ceci est vrai pour le complexe de cuivre. En fait cette bande ne disparaît pas, mais subit un déplacement bathochrome. Elle coïncide alors avec celle du groupe salicylaldimine dont l'intensité est forte et qui apparaît à $1590 - 1620 \text{ cm}^{-1}$ [33]. Cette constatation renforce l'hypothèse émise à propos de la structure de MLH_2O qui serait comparable à celle de $[\text{Cu}(\text{sal-gly})\text{H}_2\text{O}]$ de la figure 1.

2.3. Détermination de $K_{\text{MLH}_2\text{O}/\text{MLOH}}$

En solution aqueuse, MLH_2O se comporte comme un acide puisque la molécule d'eau de coordination peut dissocier un proton [13] selon l'équation:

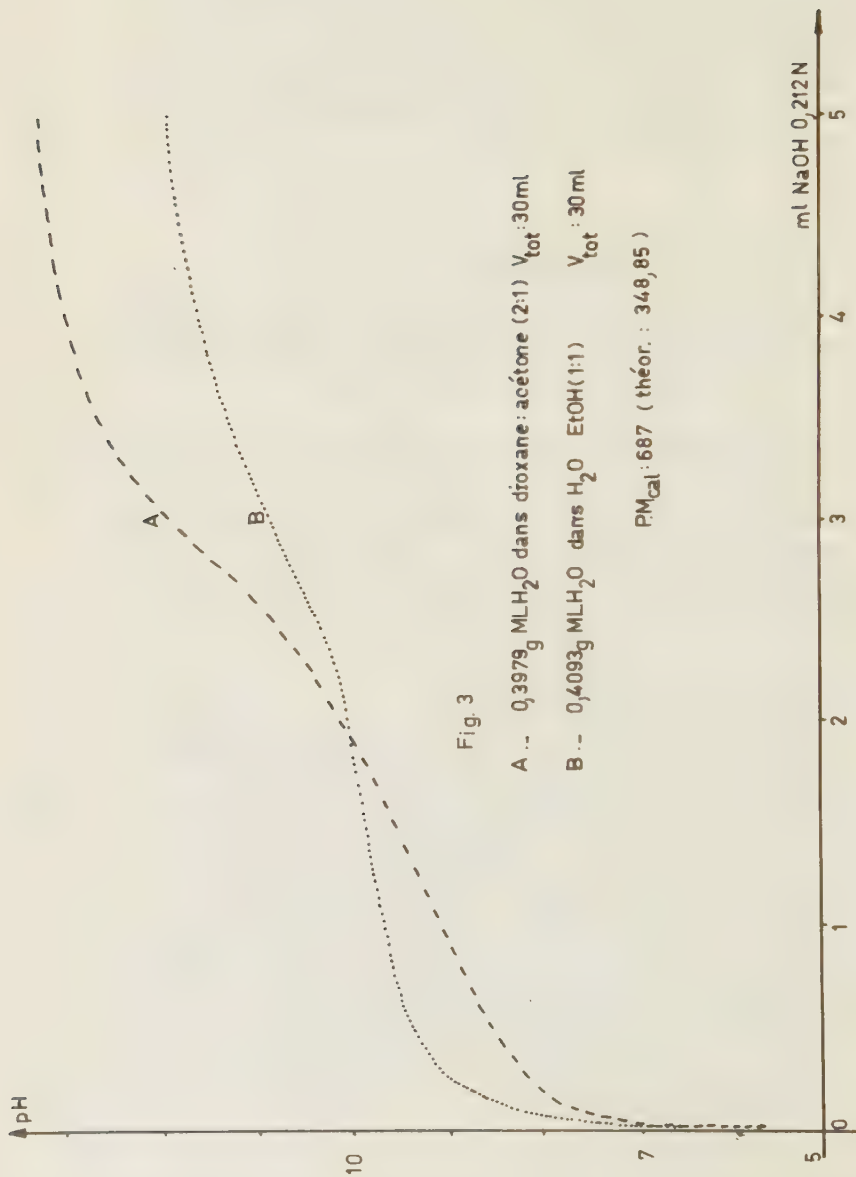


Un grand nombre d'autres exemples pour de telles dissociations sont connus, dont, le perchlorate de bis-(α -picolyl)-R,R-trans diaminocyclohexane cuivre(II) [24] ou l'ion bis-(éthylènediamine) cuivre(II) [34].

2.3.1. Titrage acidimétrique de MLH_2O

La détermination de la constante d'équilibre $K_{\text{MLH}_2\text{O}/\text{MLOH}}$ (nous appellerons souvent cette constante K_a , pour des raisons évidentes d'écriture) étant difficilement accessible par un simple titrage acide-base, (la solubilité de MLH_2O dans l'eau est très faible), nous avons effectué les titrages dans des solutions moins polaires, à savoir : éthanol 95% : H_2O (1:1) et acétone:dioxanne (1:2) à 25°C . Les courbes de titrage obtenues sont reportées dans la figure 3.

La faible pente du domaine tampon de la courbe B peut s'expliquer par le fait que la dissolution du



complexe en solution eau-éthanol est incomplète. A l'aide de ces courbes de titrage on obtient un poids moléculaire moyen pour $(MLH_2O)_n$ de 687. Cela correspond approximativement à deux fois la valeur théorique calculée pour MLH_2O , soit 348,85. Nous en déduisons que MLH_2O est présent sous forme dimère et que cette forme ne dissocie qu'un seul proton dans le domaine étudié. Notons encore que MLH_2O passe de l'orange au bleu lorsque l'on ajoute du NaOH.

2.3.2. Titration spectrophotométrique en milieu H_2O :éthanol (62:38)

Pour ces mesures spectrophotométriques une série de solutions est préparée de la manière suivante:

10 ml d'une solution de MLH_2O $6,19 \cdot 10^{-3} M$ (0,5398 g de MLH_2O dans 250 ml d'éthanol 95% didistillé et dégazé) sont introduits dans quatorze ballons jaugés de 25 ml; des quantités croissantes de NaOH sont ajoutées et les solutions sont complétées à 25 ml avec de l'eau.

Les spectres obtenus sont reportés dans la figure 4 et la figure 4a. Jusqu'à l'adjonction de 0,5 équivalent de base environ, on constate un léger déplacement hypsochrome ($\Delta\lambda \sim 10$ nm) et une diminution de l'intensité ($\Delta\epsilon \sim 9\%$). On observe deux points isosbestiques à 470 nm et à 410 nm. Lorsqu'on ajoute une quantité plus grande de NaOH ces points isosbestiques ne sont plus respectés. L'intensité de l'absorption diminue encore puis augmente ensuite lorsque la quantité de NaOH ajoutée dépasse 3-4 équivalents. La variation de la densité optique en fonction de la quantité de NaOH ajoutée est représentée dans la figure 5.

Les résultats obtenus à l'aide des titrages spectrophotométriques ne permettent pas de confirmer ou d'infirmier l'hypothèse d'une dimérisation. La variation irrégulière des spectres d'absorption après

Fig. 4 & 4a
 Titration spectrophotométrique de $[Cu(SAL-L-Phala)H_2O]$
 en milieu eau: EtOH (62:38)

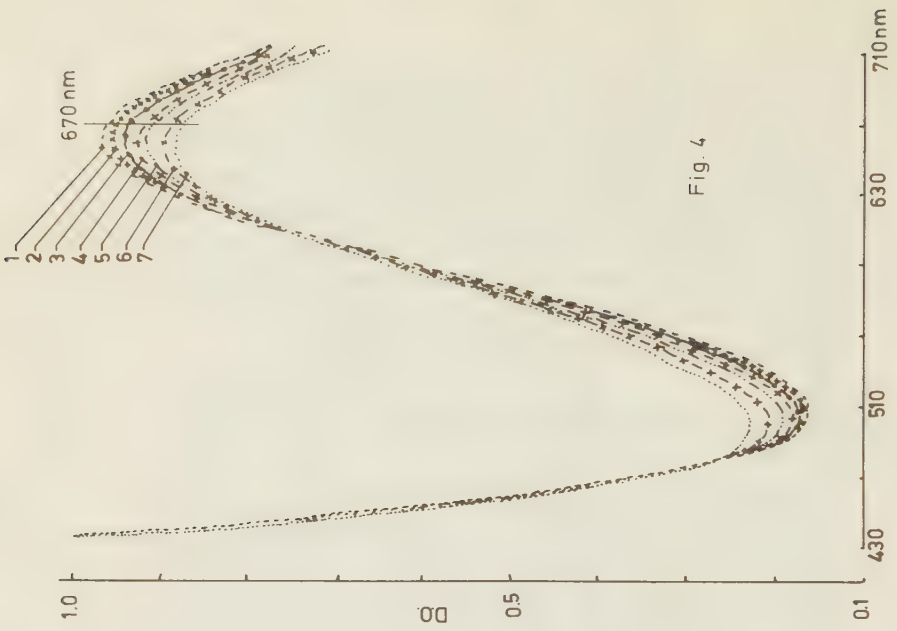


Fig. 4

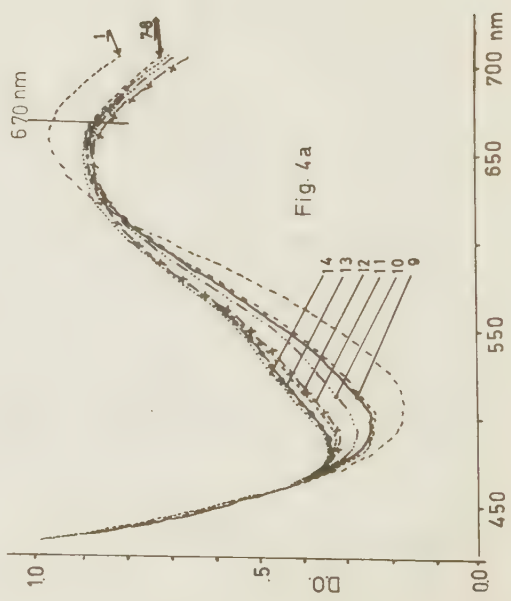
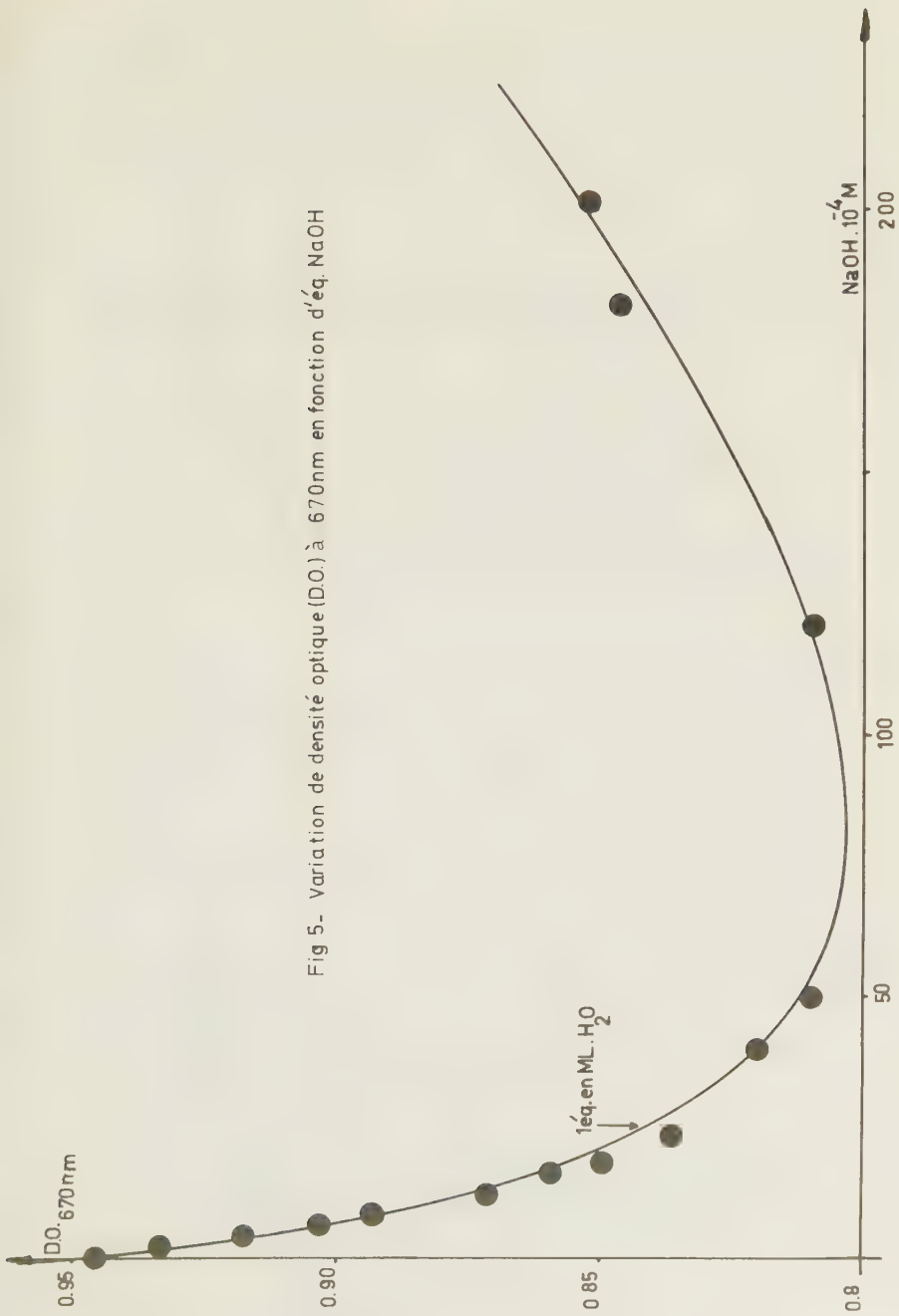


Fig. 4a



l'adjonction d'un demi-équivalent de base pourrait en effet être interprété par la décomposition du dimère lors de la dissociation de son deuxième proton, ou par une déchélation partielle sous l'effet de l'introduction d'un deuxième groupe OH^- en milieu fortement basique.

2.3.3. Titration spectrophotométrique du complexe MLH_2O par la pyridine en milieu tamponné (éthanol:eau (92,4:7,6))

2.3.3.a. Principe de la titration

Les constantes de formation du complexe mixte avec la pyridine MLPy à partir de MLH_2O et de MLOH sont sensiblement différentes. On peut ainsi déduire la valeur de $K_{\text{MLOH}}^{\text{MLH}_2\text{O}}$ ($\approx K_a$) à partir des constantes apparentes de $K_{\text{MLPy}}^{\text{ML}}$ déterminées dans quelques systèmes tamponnés par l'ion borate correspondant à des valeurs de pH différentes.

2.3.3.b. Résultats spectraux

Les mélanges réactionnels sont préparés comme sous 2.3.2., mais avec en plus, 5 ml d'une solution de tampon borate (1 M en borate). Les spectres obtenus (figure 6) montrent que:

a) la pyridine provoque un effet hypsochrome plus prononcé que dans le cas du titrage acide-base.

b) un point isosbestique apparaît à 690 nm.

Les métaux de la première série de transition, lorsqu'ils sont complexés, subissent des transitions électroniques (électrons d) dans le domaine du visible. La longueur d'onde des maxima dépend du chromophore du complexe. La substitution d'un oxygène par un azote provoque dans les complexes de cuivre(II) un déplacement hypsochrome [15,34]. Nous attribuons ainsi le déplacement hypsochrome de 670 à 630 nm,

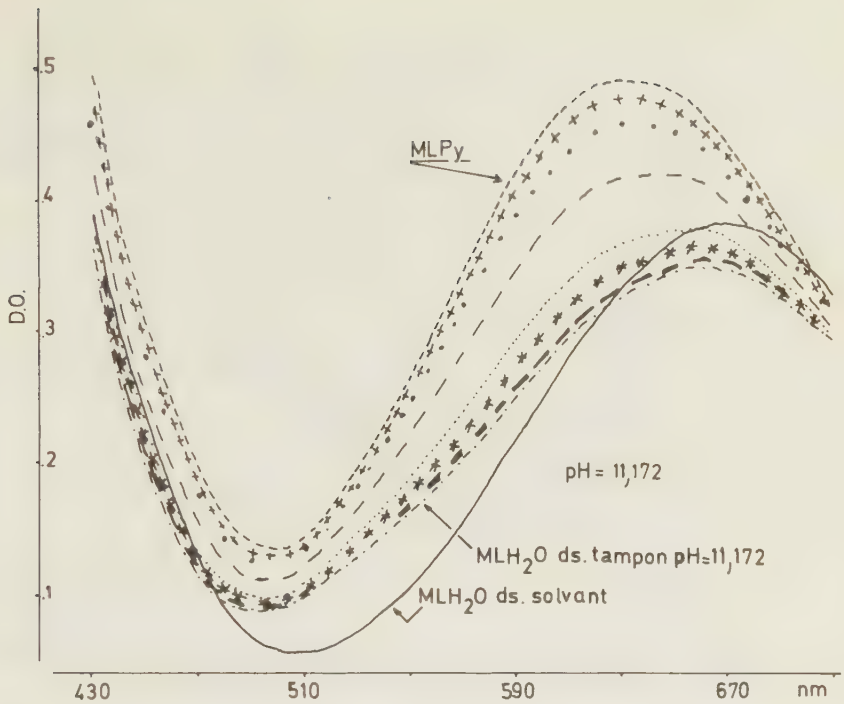
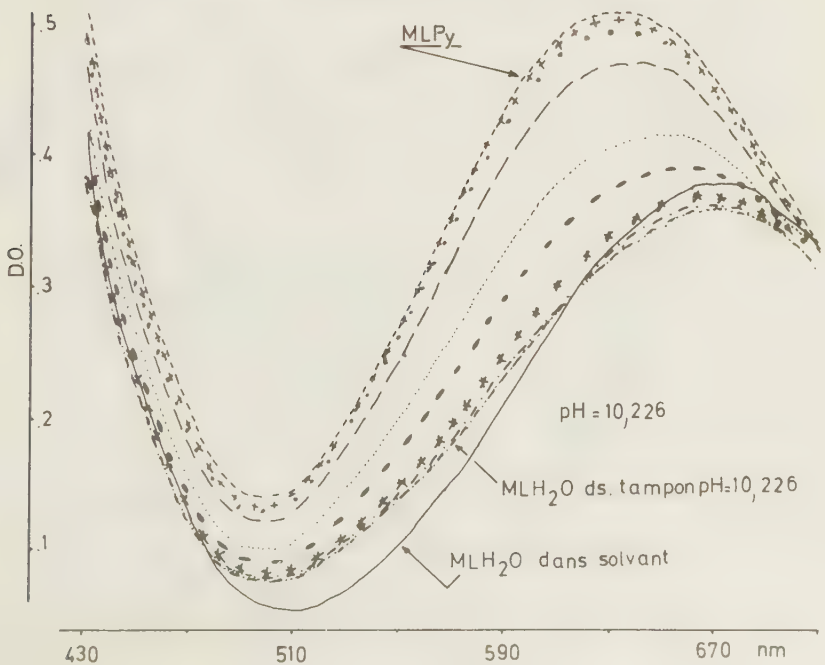


Fig 6. Titration spectro. de MLH_2O par la pyridine en milieu tamponné



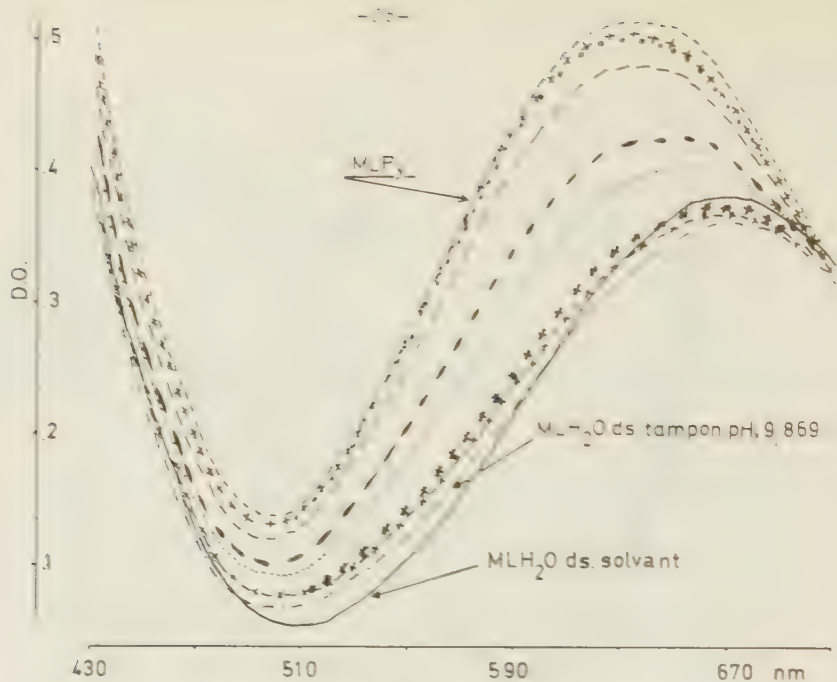
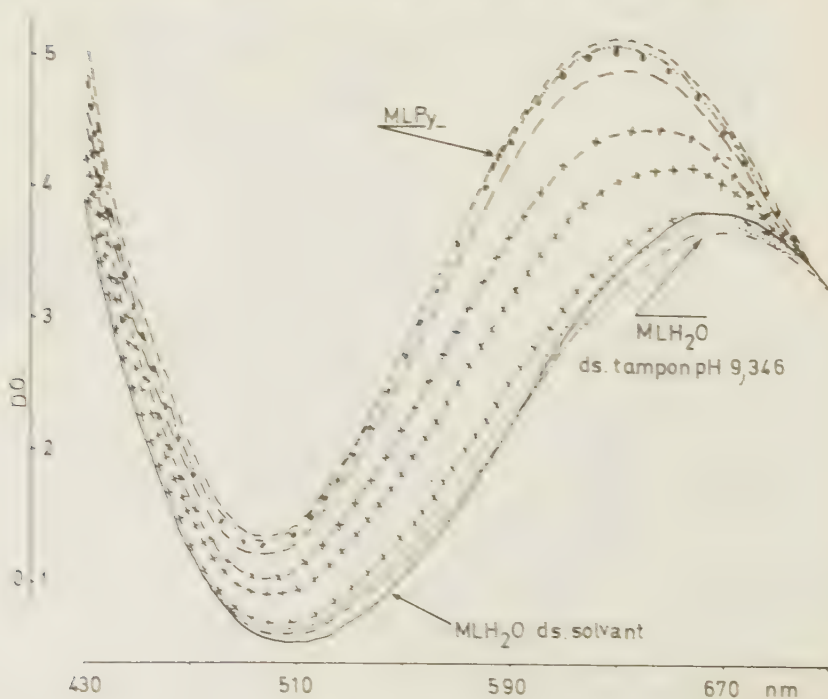


Fig 6 - Titration spectrale de MLH_2O par la pyridine en milieu tamponné



à la substitution de la molécule d'eau coordonnée dans MLH_2O par la pyridine (changement de chromophore $\text{CuNO}_3 - \text{CuN}_2\text{O}_2$). Jursik et al. [15] enregistrent un déplacement hypsochrome de 10 nm lorsqu'ils dissolvent le N-salicylidène- α -aminodécarboxylate cuivre(II) dans l'eau et dans la pyridine.

Le spectre de MLPy est caractérisé par une large bande d'absorption avec un étalement vers les grandes longueurs d'onde. Cette allure de courbe est typique pour les solutions de complexes tétra-gonaux de cuivre(II) [35][36].

A pH 8,5 la variation des spectres ressemble beaucoup à celle obtenue sans tampon. A des valeurs pH plus élevées, la variation de l'absorption entre 470 nm et 630 nm devient plus faible (points isos-bestiques observés lors de la formation des hydro-xocomplexes).

2.3.3.c. Calculs et discussions

(i) Dans un milieu faiblement basique et en présence de pyridine, trois hypothèses pour la formation du complexe mixte MLPy peuvent être envisagées:



Le choix entre ces trois hypothèses peut être fait sur la base d'une évaluation graphique. En portant $\log [\text{MLPy}]/[\text{ML}] = f_{\log}[\text{Py}]$, on obtient une droite de pente 1 (figure 7). $[\text{MLPy}]$ est déterminé directement par:

$$[\text{MLPy}] = \alpha = C_{\text{ML}} \cdot \frac{d - d_0}{d_{\infty} - d_0} \quad (d = \text{densité optique})$$

d'un mélange de $[\text{MLH}_2\text{O}]$ (ou $[\text{MLOH}]$) et de $[\text{MLPy}]$,

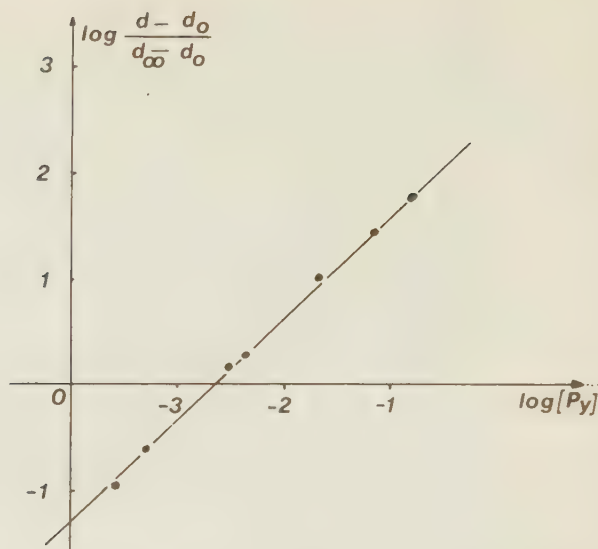


Fig.7_ Détermination de k_{MLPy}^{ML} à $pH=8,5$; $\log k_{MLPy}^{ML} = 2,64 \Rightarrow k_{MLPy}^{ML} = 436$

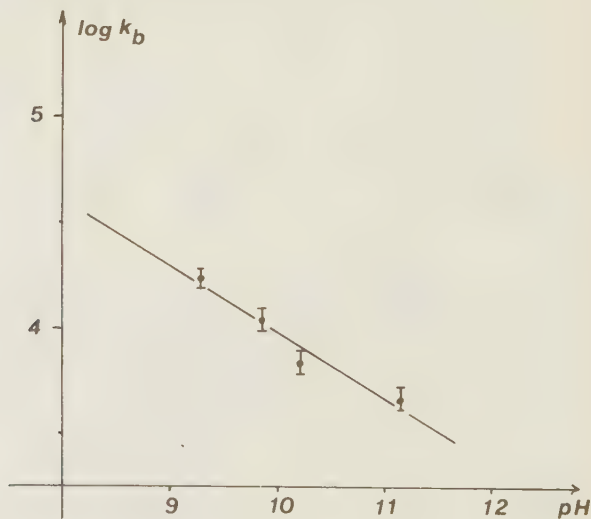


Fig.8_ La dépendance de $\log k_b$ en fonction du pH

d_o = densité optique de $[MLH_2O]$ (ou $[MLOH]$) et d_{∞} = densité optique de $[MLPy]$; d'où $[Py] = C_{Py} - C_{ML}$ avec C_{Py} et C_{ML} comme concentrations totales en pyridine et en complexe respectivement. Ce résultat n'est conforme qu'avec la dernière des trois hypothèses et nous pouvons conclure que l'aquocomplexe, l'hydroxycomplexe, aussi bien que le complexe mixte avec pyridine sont présents sous forme monomère dans un milieu éthanol:eau (92,4 : 7,6).

Tableau 2.3.1.

C_{Py}	d_{590}	$[Py]$	$\log[Py]$	$\log \frac{d - d_o}{d_{\infty} - d_o}$
0	0,213	—	—	—
$3,63.10^{-4}$	0,237	$2,60.10^{-4}$	- 3,58	- 0,942
$7,26.10^{-4}$	0,260	$5,25.10^{-4}$	- 3,26	- 0,600
$3,63.10^{-3}$	0,352	$3,04.10^{-3}$	- 2,52	+ 0,165
$4,54.10^{-3}$	0,366	$3,89.10^{-3}$	- 2,41	+ 0,276
$2,18.10^{-2}$	0,425	$2,09.10^{-2}$	- 1,68	+ 0,984
$7,17.10^{-2}$	0,439	$7,07.10^{-2}$	- 1,15	+ 1,450
$1,63.10^{-1}$	0,443	$1,62.10^{-1}$	- 0,79	+ 1,760
excès	0,447	—	—	—

(ii) A l'aide de la constante de formation de $[MLPy]$ obtenue graphiquement pour des solutions de pH = 8,5 nous pouvons calculer la constante $K_{\frac{MLH_2O}{MLOH}}$ de la manière suivante:

$$K_b = \frac{[ML][OH]}{[MLOH]} \quad (4)$$

$$k_{MLPy}^{ML} = \frac{[MLPy]}{[ML][Py]} \quad (5)$$

$$[ML] = C_{ML} - [MLPy] - [MLOH] \quad (6)$$

$$[Py] = C_{Py} - [MLPy] \quad (7)$$

$$\text{et } [MLPy] = \alpha = C_{ML} \frac{d - d_o}{d_o - d_o}$$

$$\text{de (4) : } [MLOH] = \frac{[ML][OH]}{k_b} \quad (8)$$

$$\text{de (6) et (8) : } [ML] = C_{ML} - \alpha - [ML] \frac{[OH]}{k} \quad (9)$$

$$\text{de (9) et (5) : } [ML] = \frac{C_{ML} - \alpha}{1 + \frac{[OH]}{k_b}} = \frac{\alpha}{k_{MLPy}^{ML}(C_{Py} - \alpha)}$$

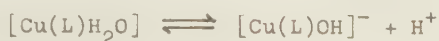
$$\text{d'où } k_b = \frac{\alpha [OH]}{k_{MLPy}^{ML}(C_{Py} - \alpha)(C_{ML} - \alpha) - \alpha}$$

Les résultats sont résumés dans le tableau 2.3.2.

Sur la base des résultats indiqués dans le tableau 2.3.2., la constante K_a varie légèrement avec la valeur du pH, $\Delta \log K / \Delta \text{pH} \sim 0,3$ mais la précision et le nombre de mesure sont insuffisants pour discuter ce phénomène plus en détail.

En admettant une valeur moyenne de 10^{-10} pour K_a nous constatons que cette valeur se trouve dans le

même ordre de grandeur que les valeurs trouvées pour des systèmes semblables, par exemple :



où L est éthylglycyl- β -alanine

$$\text{pK}_a = 9,1 \quad [37]$$

Tableau 2.3.2.

pH tampon ⁽¹⁾	pH ML ⁽²⁾	$k_{\text{MLPy}}^{\text{ML}}$ calculé	pK_b	pK_a
7,390	8,498	436	—	—
9,141	9,346	363	4,23	9,77
10,002	9,869	249	4,02	9,98
10,518	10,226	198	3,82	10,18
11,490	11,172	72	3,65	10,35

(1) pH $\pm$ 0,005 à 25°C dans l'eau

(2) dans H₂O : EtOH (92,4 : 7,6) à 25°C

3. ETUDE CINETIQUE DE LA RACEMISATION DE N-SALICYLIDENE-
=====

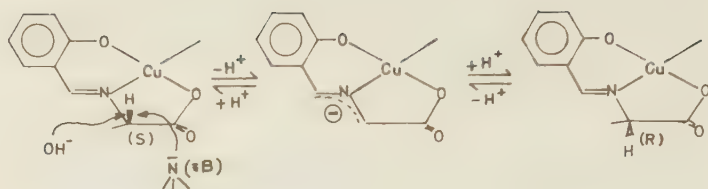
L-PHENYLALANINE CUIVRE(II) DANS UN TAMPON DE DIMETHYL-
=====

AMINE A pH SUPERIEUR A 10
=====

En solution dans l'eau, les acides aminés racémisent à haute température (tube scellé, $T > 100^{\circ}\text{C}$) [39,40] et dans l'acide acétique glacial, entre 60 et 180°C [41]. Lorsqu'ils sont coordonnés à des métaux inertes tels le Co(III) ou le Pt(II), la racémisation intervient à 40°C déjà, [42,43,44]. Dans le cas des complexes labiles, on trouve peu d'informations dans la littérature sur la racémisation. D'après Gillard et Philipps [45], la racémisation du bis(alanine)cui-vre(II) intervient rapidement (12 h. environ) aux pH supérieurs à 12. Ces mêmes auteurs précisent que la vitesse de racémisation est plus lente que la vitesse d'échange du proton (du carbone α) contre le deutérium (en solution dans D_2O). De plus cet échange se déroule le plus souvent avec une rétention de la configuration du carbone. Dans les complexes métalliques de base de Schiff, l'acide aminé racémise encore plus facilement que dans les cas précédents sous l'influence d'un groupe attracteur d'électrons (azométhine-métal) directement rattaché au centre asymétrique.

3.1. But de l'étude cinétique

Selon le mécanisme généralement reconnu, le complexe passe par un intermédiaire anionique lors de la racémisation (le carbone asymétrique ayant dissocié un proton)



Du fait de ce mécanisme dissociatif, la vitesse de la réaction sera influencée par divers facteurs, notamment la forme sous laquelle est présent le complexe métallique, à savoir: un aquocomplexe (MLH_2O), un hydroxocomplexe ($MLOH$) ou un complexe mixte (MLB), (où B est un ligand secondaire qui a remplacé H_2O de coordination). La réaction de chacune de ces particules peut être soumise à une catalyse générale ou spécifique.

Nous exposerons dans ce chapitre les mesures d'équilibres de formation de ces particules ainsi que les mesures de cinétique qui nous ont permis de tirer certaines conclusions sur les stabilités et réactivités relatives des différentes espèces. Le tampon utilisé pour les cinétiques est constitué par le couple diméthylammonium-diméthylamine.

3.2. Partie expérimentale

3.2.1. Tampon

3,5 g de NaOH p.a. sont lavés et dissous dans de l'eau désionisée, bidistillée et dégazée. Une solution concentrée de chlorhydrate de diméthylamine est ajoutée jusqu'à ce que le pH soit de 11,3. Diluer à 500 ml avec de l'eau bidistillée et dégazée. Conserver la

solution sous azote.

La teneur en diméthylamine est déterminée par titrage acide-base et la concentration en chlorure par argentométrie.

3.2.2. Solutions de mesure

Introduire à l'aide d'une burette à piston (Métrohm E501) des volumes croissants de solution tampon dans des ballons jaugés de 25 ml. Imposer aux solutions une force ionique de 0,5 M à l'aide d'une solution NaCl 3 M. Thermostatiser les diverses solutions à 25°C, puis ajouter 2 ml d'une solution alcoolique de MLH_2O $1,25 \cdot 10^{-2}$ M (0,2174 g de MLH_2O dans 50 ml EtOH à 25°C). Amener au trait de jauge avec de l'eau. Secouer vigoureusement.

3.2.3. Mesures

Transférer immédiatement les solutions préparées sous 3.2.2. dans une cuve polarimétrique ($l = 1$ dm) thermostatisée à 25°C. La réaction est suivie par polarimétrie (à $\lambda = 578, 546, 436$ nm). Seules les mesures effectuées à 436 nm sont prises en considération pour les calculs. Pour chaque mesure, le pH et les spectres électroniques (UV, cuve de 0,1 cm; visible, cuve de 4,0 cm) sont enregistrés avant et après la réaction. Les réactions "lentes" ont été suivies pendant au moins deux demi-vies et les "rapides", jusqu'à la racémisation complète. Ainsi, pour chaque solution de mesure, le nombre de relevés varie de 20 à 50. Les mesures ont été répétées dans les mêmes conditions. Les pH des solutions sont: 11,30 ; 11,10 ; 11,00 ; 10,80.

3.3. Détermination des constantes d'équilibre

Les spectres électroniques subissent des modifications. Dans l'UV, la bande d'absorption centrée à 268 nm et due à la transition des électrons π , se déplace et son maximum apparaît à 273 nm. Son intensité augmente légèrement: $\log \epsilon_{268} = 4,09$ et $\log \epsilon_{273} = 4,11$. Une autre bande d'absorption, centrée à 360 nm, ne subit pas de déplacement hypsochrome ou bathochrome mais voit son intensité diminuer de 4% environ. Dans le visible, les allures des spectres changent très nettement. La bande d'absorption centrée à 666 nm ($\epsilon = 91,0$) se déplace à 618 nm ($\epsilon = 122,5$). La cause de ce déplacement a déjà été discutée au chapitre 2.3. au sujet de la coordination de la pyridine. Les spectres d'absorption sont reportés dans les figures 9 et 10.

Le point isosbestique situé à 700 nm nous permet de calculer la valeur de K_{MLB}^{MLOH} pour l'équation (3:1) à pH déterminé.



(où $B = MeNH_2$)

$$K_{MLB}^{MLOH} = \frac{[MLB]}{[MLOH][B]} \quad (3:2)$$

A titre d'exemple, nous donnons dans le tableau 3.3.1., le calcul complet de K_{MLB}^{MLOH} (à pH = 11,0) effectué d'après la méthode donnée par Facker [33]

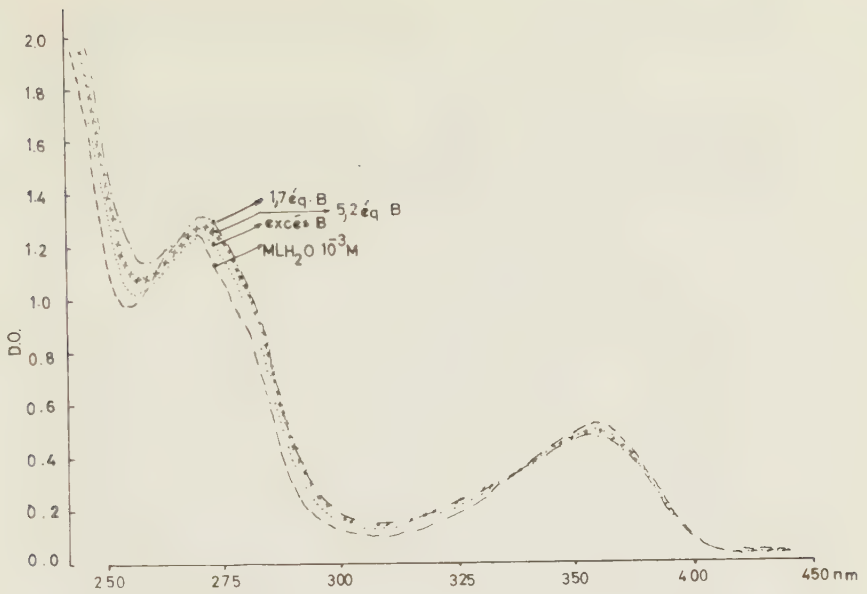


Fig.9 Variation de spectre U.V. de MLH_2O en présence de diméthylamine (B)

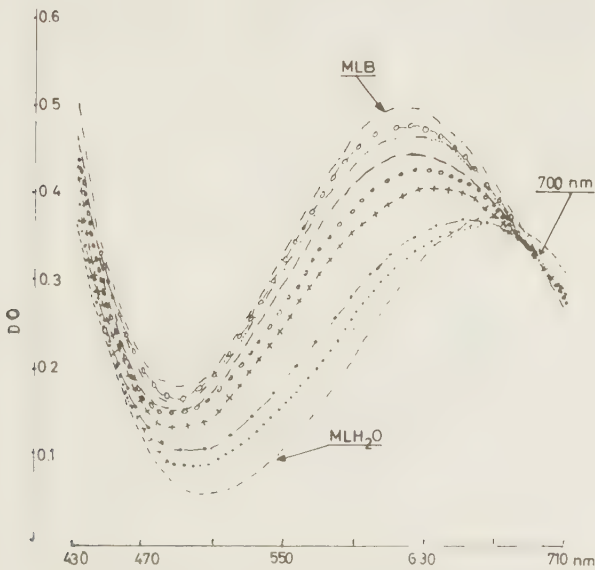


Fig 10 Variation de spectre visible de MLH_2O en présence de diméthylamine (B)

Tableau 3.3.1. Calcul de: K_{MLB}^{MLOH} à pH 11,0

C_B/C_{ML}	d_{640}	ϵ_{640}	f_{MLOH}	f_{MLB}	f_B	$\log f_B$
—	0,342	80,36 ^a	—	—	—	—
0,65	0,342	80,36	1,00	0,00	—	—
0,98	0,346	81,30	0,97	0,03	0,95	-0,02
1,64	0,359	84,35	0,86	0,14	1,51	+0,18
1,97	0,367	86,23	0,80	0,20	1,77	+0,25
3,28	0,380	89,29	0,70	0,30	2,98	+0,47
3,94	0,387	90,93	0,64	0,36	3,58	+0,55
5,90	0,399	93,75	0,55	0,45	5,45	+0,74
7,98	0,416	97,74	0,41	0,59	7,28	+0,86
14,43	0,430	101,03	0,30	0,70	13,73	+1,14
24,27	0,444	104,32	0,19	0,81	23,46	+1,37
39,36	0,448	105,26	0,16	0,84	38,52	+1,58
59,04	0,452	106,20	0,13	0,87	58,17	+1,76
98,40	0,460	108,08	0,06	0,94	97,46	+1,99
131,20	0,462	108,55	0,05	0,95	130,25	+2,11
150,88	0,468	109,96 ^b	0,00	1,00	—	—

(a) ϵ_0

(b) ϵ_1

Tableau 3.3.1. (suite)

$\bar{K}_{MLB}^{MLOH}$	$\log \bar{K}_{MLB}^{MLOH}$	$\log\left(\frac{f_{MLB}}{f_{MLOH}}\right)$	$\frac{1}{[B]}$	$\frac{1}{(\epsilon_{obs} - \epsilon_o)}$
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
30,6	1,48	- 1,51	1020	1,060
101,3	2,00	- 0,79	609	0,250
142,7	2,12	- 0,60	507	0,170
135,2	2,13	- 0,37	305	0,110
147,7	2,17	- 0,25	254	0,095
141,1	2,15	- 0,09	169	0,075
185,8	2,27	+ 0,16	127	0,057
159,7	2,20	+ 0,37	69	0,048
170,8	2,23	+ 0,63	41	0,042
128,1	2,11	+ 0,72	25	0,040
108,1	2,03	+ 0,82	17	0,038
151,1	2,18	+ 1,19	10	0,036
137,1	2,14	+ 1,28	8	0,035
—	—	—	6	0,034

$$\log \bar{K}_{MLB}^{MLOH} = 2,14$$

$$\bar{K}_{MLB}^{MLOH} = 140 \pm 10$$

Nous vérifions la valeur moyenne de $\bar{K}_{MLB}^{MLOH}$ à pH 11,0 (140 $\pm$ 10) par la méthode directe de Benesi-Hildebrand [46]. Par la même occasion, nous contrôlons les autres résultats pour $\bar{K}_{MLB}^{MLOH}$ à pH 10,8 ; 11,1 ; 11,3 dont les valeurs sont résumées dans le tableau 3.3.2.

Tableau 3.3.2. Valeurs de K_{MLB}^{MLOH}

pH	K_{MLB}^{MLOH} (calc.)	K_{MLB}^{MLOH} (graphique, Fig. 11)
10,8	222 $\pm$ 30	217 $\pm$ 10
11,0	140 $\pm$ 10	140 $\pm$ 10
11,1	111 $\pm$ 10	107 $\pm$ 10
11,3	70 $\pm$ 9	75 $\pm$ 9

Les solutions graphiques calculées selon la méthode directe de Benesi-Hildebrand sont représentées dans la figure 11. Puisque les droites du graphique de la figure 11 se coupent toutes à l'ordonnée, nous pouvons prétendre que dans tous les cas, le coefficient d'extinction de MLB ne change pas ($\epsilon_1 = 109$ environ).

A l'aide de la méthode de Facker, nous pouvons en outre déterminer d'une part la distribution de MLOH et de MLB dans un tampon (figure 12) et d'autre part le nombre de molécules de B qui coordonnent au cuivre par un simple calcul de la pente de la droite de la figure 13.

La valeur calculée pour K_{MLB}^{MLOH} à partir des résultats obtenus à différents pH est constante

$$K_{MLB}^{MLOH} = \frac{[MLB][OH^-]}{[MLOH][B]} = 0,140$$

et confirme la stoechiométrie donnée pour l'équation (3:1).

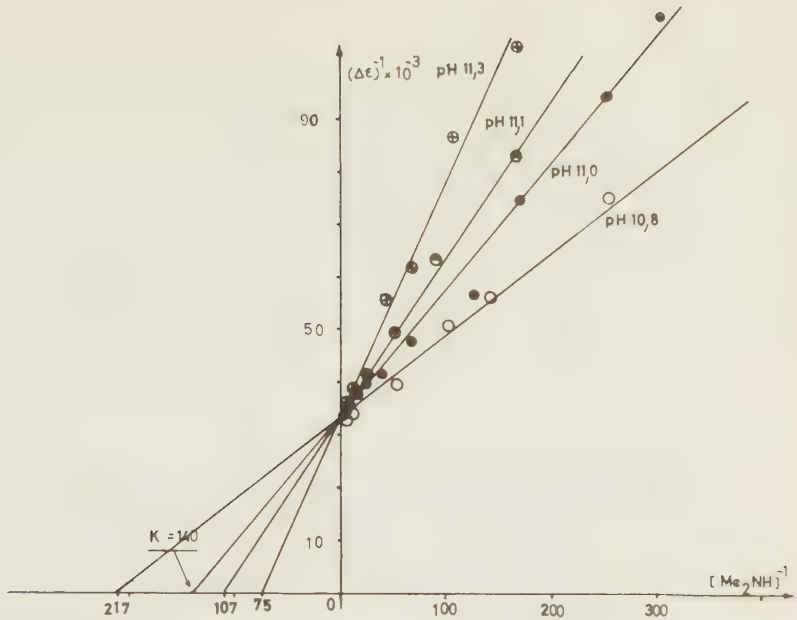


Fig.11 Détermination de K_{MLOH_MLB} par la méthode graphique

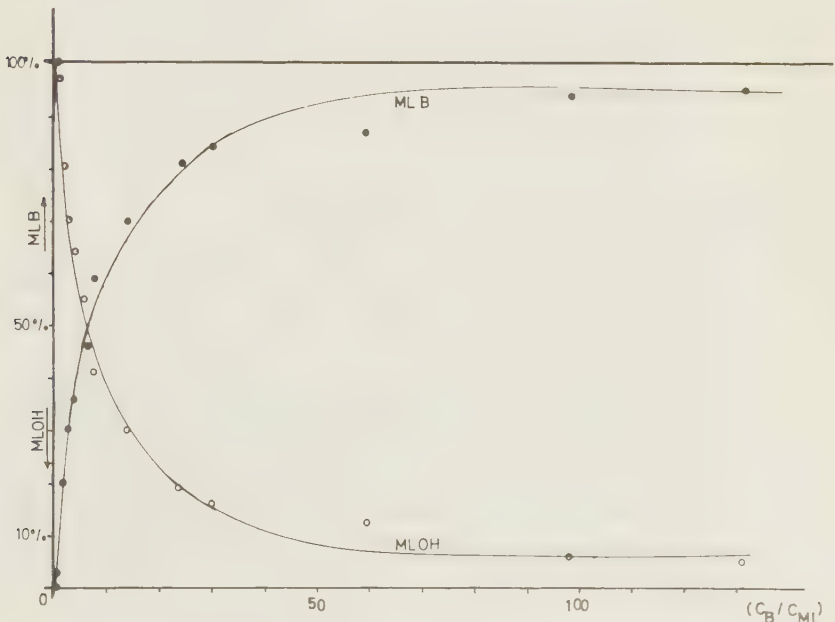


Fig 12. Distribution de MLOH et de MLB dans un tampon BH/B pH = 11

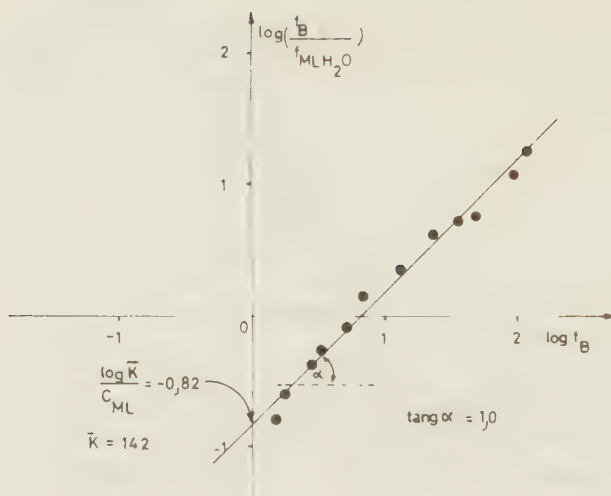
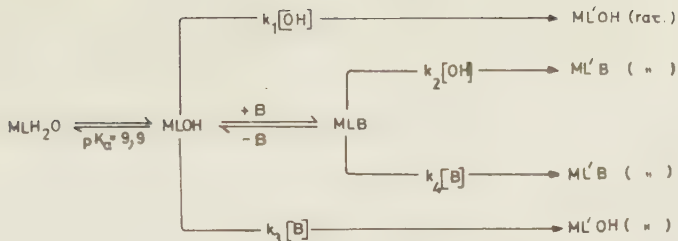


Fig.13 Détermination du nombre de B coordonné au cuivre

3.4. Interprétation de la loi cinétique

Dans le domaine des pH de mesure (10,8 à 11,3) le complexe est presque totalement présent sous forme d'hydroxocomplexe (MLOH) puisque pK de dissociation du proton vaut 10 (cf. chapitre 2.3.4.4.). En présence de diméthylamine, l'hydroxocomplexe peut se transformer en partie ou totalement en aminocomplexe (MLB). Nous pourrions dans la suite négliger l'activité de l'aquocomplexe (MLH₂O) dans le schéma réactionnel donné ci-après. Cette approximation sera rediscutée plus tard.



La racémisation peut donc suivre quatre chemins réactionnels différents. Ceux-ci peuvent d'ailleurs être empruntés simultanément pendant la réaction par les complexes. MLOH racémise sous l'effet de OH^- et de B à une vitesse correspondant aux constantes k_1 et k_3 respectivement, alors que MLB réagit à une vitesse correspondant à k_2 avec OH^- et k_4 avec B.

Une racémisation se déroule en général en deux temps. Tout d'abord le catalyseur arrache un proton (réaction lente puis le solvant reprotone le complexe (réaction rapide). Sur la base de l'approximation faite plus haut (absence quasi totale de MLH_2O) nous pouvons formuler notre loi cinétique ainsi:

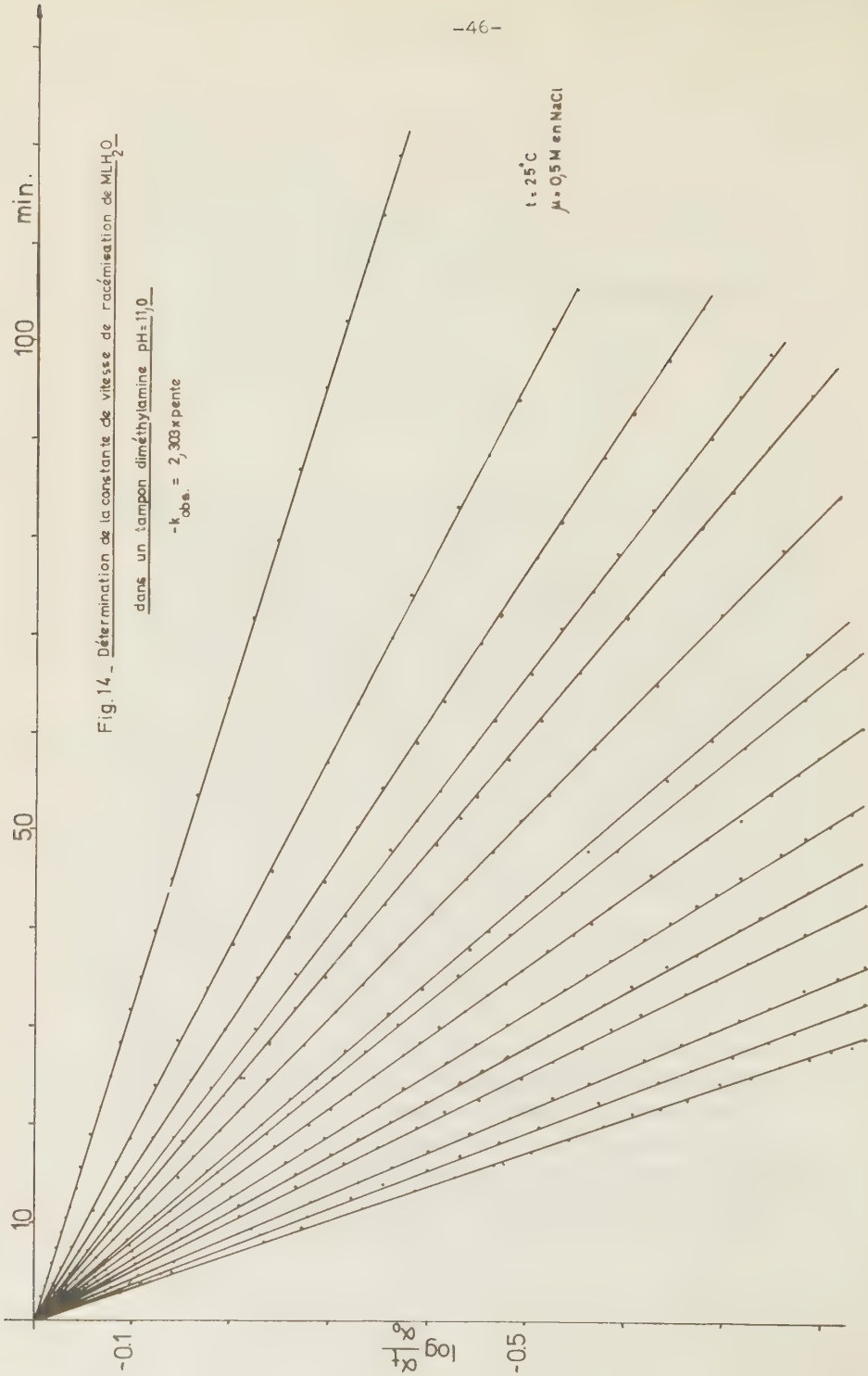
$$v_{\text{obs}} = [\text{MLOH}](k_1[\text{OH}^-] + k_3[\text{B}]) + [\text{MLB}](k_2[\text{OH}^-] + k_4[\text{B}]) \quad (3.3)$$

Dans la pratique nous avons suivi la racémisation du complexe aux différents pH par polarimétrie. Nous reportons sur un graphique (figure 14) le temps en fonction de $\log \frac{\alpha}{\alpha_0}$ (α = pouvoir rotatoire au temps t, α_0 = pouvoir rotatoire au temps $t_0 = 0$) et obtenons une série de droites qui passent par l'origine (comme par exemple pour $\text{pH} = 11,0$ figure 14). Le fait que

Fig. 14. Détermination de la constante de vitesse de racémisation de MLH_2O_2
dans un tampon diméthylamine $\text{pH} \approx 11,0$

$-k_{\text{obs.}} = 2,303 \times \text{pente}$

$t = 25^\circ \text{C}$
 $\mu = 0,5 \text{ M en NaCl}$



les droites de la figure 14 passent par l'origine prouve que la racémisation suit parfaitement une loi cinétique pour une réaction de pseudopremier ordre. Nous pouvons alors calculer k_{obs} par:

$$k_{\text{obs}} = -2,303.m [\text{min}^{-1}] \quad \text{où } m = \text{pente de la droite}$$

La variation de k_{obs} en fonction de la concentration totale en diméthylamine est reportée dans la figure 15 et dans les tableaux 3.4.1., 3.4.2., 3.4.3., et 3.4.4.. Nous pouvons classer les différentes parties des courbes de la figure 15 en trois catégories.

(i) Le domaine (a) correspondrait à la réactivité de MLOH car MLB n'est pas encore présent en quantité telle qu'il soit déjà important dans la réaction. L'expression (3.3) pourrait être simplifiée comme suit:

$$v_{\text{obs}} = [\text{MLOH}](k_1[\text{OH}^-] + k_3[\text{B}]) \quad (3.4)$$

(ii) Le domaine (b) serait dû à la formation de MLB à partir de MLOH et de B. La loi cinétique suivrait dans ce domaine un mécanisme de formation d'un complexe d'association.

(iii) Le domaine (c) prouverait que MLB formé aurait une réactivité assez marquée vis-à-vis de Me_2NH . Par conséquent la vitesse de réaction croît linéairement avec la concentration en diméthylamine et devient:

$$v_{\text{obs}} = [\text{MLB}](k_2[\text{OH}^-] + k_4[\text{B}]) \quad (3.5)$$

Tableau 3.4.1. Racémisation de MLH_2O dans:

$\text{Me}_2\text{NH}/\text{Me}_2\text{NH}_2\text{Cl}$ à pH 10,8

V_A [ml]	V_B [ml]	V_C [ml]	$[\text{Me}_2\text{NH}]_{\text{tot}}$ $\cdot 10^3 \text{ M}$	pH_{mes}^*	$k_{\text{obs}} \cdot 10^3$ [min^{-1}]
2	0,40	4,11	2,97	10,3 $\bar{+}$ 0,2	7,14
2	0,60	4,08	4,45	10,3 $\bar{+}$ 0,2	8,98
2	0,80	4,05	5,94	10,4 $\bar{+}$ 0,2	10,36
2	1,10	4,00	8,17	10,3 $\bar{+}$ 0,2	12,32
2	1,60	3,93	11,88	10,5 $\bar{+}$ 0,2	15,04
2	2,40	3,82	17,82	10,7 $\bar{+}$ 0,2	16,58
2	3,40	3,67	25,24	10,70 $\bar{+}$ 0,05	20,31
2	4,40	3,52	32,67	10,70 $\bar{+}$ 0,05	24,07
2	5,40	3,38	40,01	10,80 $\bar{+}$ 0,05	25,90
2	6,70	3,19	49,74	10,80 $\bar{+}$ 0,05	30,12
2	8,10	2,98	60,13	10,80 $\bar{+}$ 0,05	33,09
2	9,40	2,79	69,78	10,80 $\bar{+}$ 0,05	37,42
2	12,10	2,40	89,83	10,80 $\bar{+}$ 0,05	43,18
2	13,50	2,19	100,22	10,80 $\bar{+}$ 0,05	46,63

* : à 25°C

A : MLH_2O $1,25 \cdot 10^{-2} \text{ M}$

B : tampon $[\text{Me}_2\text{NH}] = 0,1856 \text{ N}$
 $[\text{Me}_2\text{NH}_2\text{Cl}] = 0,2524 \text{ N}$

C : NaCl 3 M

pH du tampon = 10,8 (mesuré à 25°C)

$\mu = 0,5 \text{ M}$ en NaCl

$[\text{MLH}_2\text{O}]_{\text{tot}} = 10^{-3} \text{ M}$

$\text{pK}_a = 10,93$

Tableau 3.4.2. Racémisation de MLH_2O dans:
 $\text{Me}_2\text{NH}/\text{Me}_2\text{NH}_2\text{Cl}$ à pH 11,0

V_A [ml]	V_B [ml]	V_C [ml]	$[\text{Me}_2\text{NH}]_{\text{tot}}$ $\cdot 10^3 \text{M}$	pH_{mes}^*	$k_{\text{obs}} \cdot 10^3$ [min ⁻¹]
2	0,40	4,11	3,17	10,1 $\bar{+}$ 0,2	9,49
2	0,60	4,09	4,75	10,3 $\bar{+}$ 0,2	11,84
2	0,80	4,06	6,34	10,6 $\bar{+}$ 0,2	12,78
2	1,00	4,03	7,93	10,8 $\bar{+}$ 0,2	15,11
2	1,50	3,97	11,90	10,80 $\bar{+}$ 0,05	17,85
2	2,20	3,88	17,45	10,90 $\bar{+}$ 0,05	21,58
2	3,10	3,76	24,59	10,90 $\bar{+}$ 0,05	24,55
2	4,10	3,63	32,52	10,90 $\bar{+}$ 0,05	29,15
2	5,00	3,51	39,66	11,00 $\bar{+}$ 0,05	31,67
2	6,30	3,34	49,97	11,00 $\bar{+}$ 0,05	36,62
2	7,60	3,17	60,28	11,00 $\bar{+}$ 0,05	39,73
2	10,00	2,85	79,32	11,00 $\bar{+}$ 0,05	47,97
2	12,60	2,51	99,94	11,00 $\bar{+}$ 0,05	55,06
2	13,80	2,35	109,46	11,00 $\bar{+}$ 0,05	59,30

* : à 25°C

A : MLH_2O $1,25 \cdot 10^{-2} \text{ M}$

B : tampon $[\text{Me}_2\text{NH}] = 0,1983 \text{ N}$
 $[\text{Me}_2\text{NH}_2\text{Cl}] = 0,1959 \text{ N}$

C : NaCl 3 M

pH du tampon = 11,0 (mesuré à 25°C)

$\mu = 0,5 \text{ M}$ en NaCl

$[\text{MLH}_2\text{O}]_{\text{tot}} = 10^{-3} \text{ M}$

$\text{pK}_a = 10,99$

Tableau 3.4.3. Racémisation de MLH_2O dans:
 $\text{Me}_2\text{NH}/\text{Me}_2\text{NH}_2\text{Cl}$ à pH 11,1

V_A [ml]	V_B [ml]	V_C [ml]	$[\text{Me}_2\text{NH}]_{\text{tot}}$ $\cdot 10^3 \text{ M}$	pH_{mes}^*	$k_{\text{obs}} \cdot 10^3$ [min^{-1}]
2	0,30	4,14	2,09	10,3 $\pm$ 0,2	7,09
2	0,60	4,11	4,19	10,5 $\pm$ 0,2	11,97
2	0,90	4,08	6,28	10,6 $\pm$ 0,2	14,99
2	1,20	4,05	8,37	10,8 $\pm$ 0,2	17,50
2	1,50	4,02	10,47	10,9 $\pm$ 0,2	19,18
2	2,20	3,95	15,36	10,9 $\pm$ 0,2	22,27
2	3,00	3,87	20,94	11,00 $\pm$ 0,05	26,48
2	3,70	3,81	25,83	11,00 $\pm$ 0,05	28,10
2	4,50	3,73	31,41	11,00 $\pm$ 0,05	32,01
2	6,00	3,58	41,88	11,00 $\pm$ 0,05	36,39
2	7,50	3,44	52,35	11,10 $\pm$ 0,05	40,99
2	9,00	3,29	62,83	11,10 $\pm$ 0,05	45,37
2	12,00	3,00	83,76	11,10 $\pm$ 0,05	53,73
2	15,00	2,71	104,70	11,10 $\pm$ 0,05	61,03
2	18,00	2,42	125,60	11,10 $\pm$ 0,05	69,09

* : à 25°C

A : MLH_2O $1,25 \cdot 10^{-2} \text{ M}$

B : tampon $[\text{Me}_2\text{NH}] = 0,1745 \text{ N}$
 $[\text{Me}_2\text{NH}_2\text{Cl}] = 0,1165 \text{ N}$

C : NaCl 3 M

pH du tampon = 11,10 (mesuré à 25°C)

$\mu = 0,5 \text{ M}$ en NaCl

$[\text{MLH}_2\text{O}]_{\text{tot}} = 10^{-3} \text{ M}$

$\text{pK}_a = 10,92$

Tableau 3.4.4. Racémisation de MLH_2O dans:
 $\text{Me}_2\text{NH}/\text{Me}_2\text{NH}_2\text{Cl}$ à pH 11,3

V_A [ml]	V_B [ml]	V_C [ml]	$[\text{Me}_2\text{NH}]_{\text{tot}}$ $\cdot 10^3 \text{ M}$	pH_{mes}^*	$k_{\text{obs}} \cdot 10^3$ [min ⁻¹]
2	0,70	4,11	4,31	10,5 $\pm$ 0,2	13,82
2	1,00	4,09	6,15	10,7 $\pm$ 0,2	18,42
2	1,30	4,07	8,00	10,8 $\pm$ 0,2	22,45
2	1,60	4,04	9,85	11,0 $\pm$ 0,2	24,46
2	2,60	3,97	16,01	11,10 $\pm$ 0,05	32,70
2	3,30	3,91	20,32	11,10 $\pm$ 0,05	35,97
2	4,10	3,85	25,24	11,10 $\pm$ 0,05	40,58
2	4,90	3,80	30,17	11,20 $\pm$ 0,05	44,68
2	5,70	3,73	35,10	11,20 $\pm$ 0,05	47,90
2	6,50	3,54	40,03	11,30 $\pm$ 0,05	52,62
2	8,10	3,54	49,88	11,30 $\pm$ 0,05	55,96
2	9,70	3,42	59,73	11,30 $\pm$ 0,05	62,18
2	11,40	3,29	70,20	11,30 $\pm$ 0,05	67,36
2	14,60	3,04	89,91	11,30 $\pm$ 0,05	78,30
2	18,00	2,78	110,84	11,30 $\pm$ 0,05	89,13

* : à 25°C

A : MLH_2O $1,25 \cdot 10^{-2} \text{ M}$

B : tampon $[\text{Me}_2\text{NH}] = 0,1539 \text{ N}$
 $[\text{Me}_2\text{NH}_2\text{Cl}] = 0,0766 \text{ N}$

C : NaCl 3 M

pH du tampon = 11,35 (mesuré à 25°C)

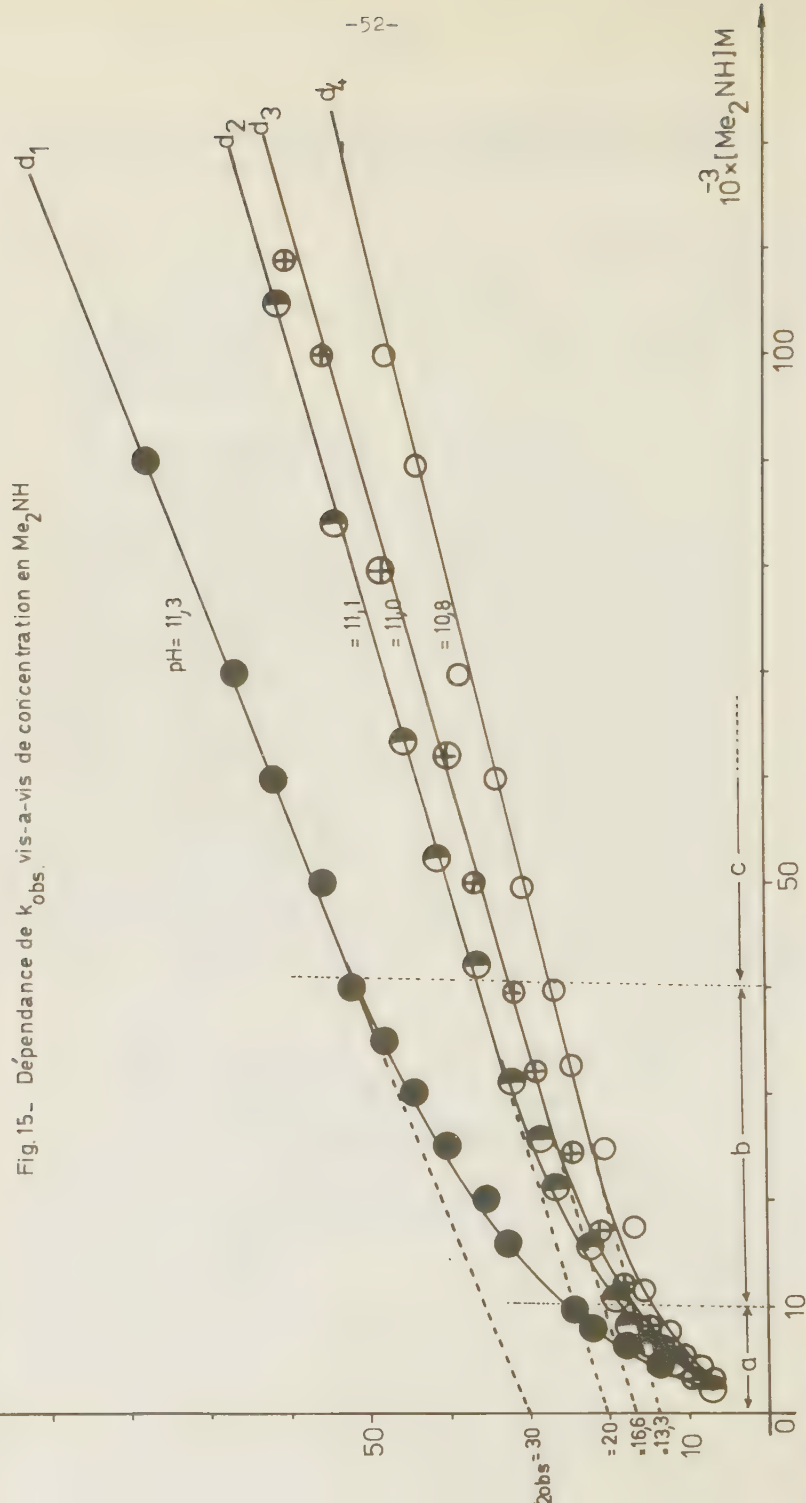
$\mu = 0,5 \text{ M}$ en NaCl

$[\text{MLH}_2\text{O}]_{\text{tot}} = 10^{-3} \text{ M}$

$\text{pK}_a = 11,00$

$k_{obs} \cdot 10^3 \text{ min}^{-1}$

Fig. 15_ Dépendance de k_{obs} vis-a-vis de concentration en Me_2NH



3.4.1. Détermination de k_1

3.4.1.1. Préparation des solutions de mesure

Introduire dans quatre ballons jaugés de 25 ml thermostatisés à 25°C, 2 ml d'une solution éthanolique de MLH_2O $1,25 \cdot 10^{-2}$ M et des quantités croissantes de NaOH. Imposer aux solutions une force ionique de 0,5 M en NaCl à l'aide d'une solution NaCl 3 M. Compléter aux traits de jauge avec de l'eau. Transférer immédiatement les solutions dans des cuves polarimétriques (l=1 dm) thermostatisées à 25°C.

3.4.1.2. Mesures

Suivre les réactions à $\lambda = 436$ nm et contrôler le pH lors des mesures du pouvoir rotatoire.

3.4.1.3. Résultats

Dans tous les cas, le pH reste constant au cours de la racémisation qui a lieu rapidement. Le complexe subit une légère décomposition qui intervient environ 90 minutes après le début de la réaction. Les valeurs de k_{obs} sont obtenues en calculant la pente des droites de la figure 16 comme nous l'avons déjà fait au chapitre 3.4. La constante de vitesse k_1 pour la réaction de pseudopremier ordre est déduite de l'égalité:

$$k_1 = k_{\text{obs}} / [\text{OH}^-]$$

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau 3.4.1.1.

Tableau 3.4.1.1. Valeurs de k_1

pH_{mes}^*	$[\text{OH}^-] \cdot 10^{-3} \text{M}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^{-3}^{**}$	k_1^{***}
11,360	2,29	61,4	26,8
11,135	1,36	38,9	28,5
10,716	0,52	16,1	30,9
10,505	0,32	9,2	28,7

* : $\pm 0,005$

** : $[\text{min}^{-1}]$

*** : $[\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}]$

Nous déduisons du tableau 3.4.1.1. que la valeur moyenne de k_1 vaut $28,7 \pm 1,1 [\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}]$. Cette constante de vitesse est comparable à celle trouvée par Olivard et coll. [18] pour la racémisation de la L-phénylalanine et de la L-valine catalysée par le pyridoxal mais supérieure à celle de Weinstein et coll. [13] pour la racémisation de $[\text{Cu}(\text{sal-L-Val})_2 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}]$ dans une solution méthanolique. Bada [40] explique cette relativement grande constante de vitesse en postulant une influence des restes benzyle, isopropyle des acides aminés.

3.4.2. Détermination de k_3

Dans le domaine (a) de la figure 15, le pH des solutions varie passablement puisque de l'amine est consommée pour former le complexe mixte et l'hydroxocomplexe. Ces variations de pH rendent le calcul exact de k_3 particulièrement délicat. De l'égalité (3.4) nous déduisons que:

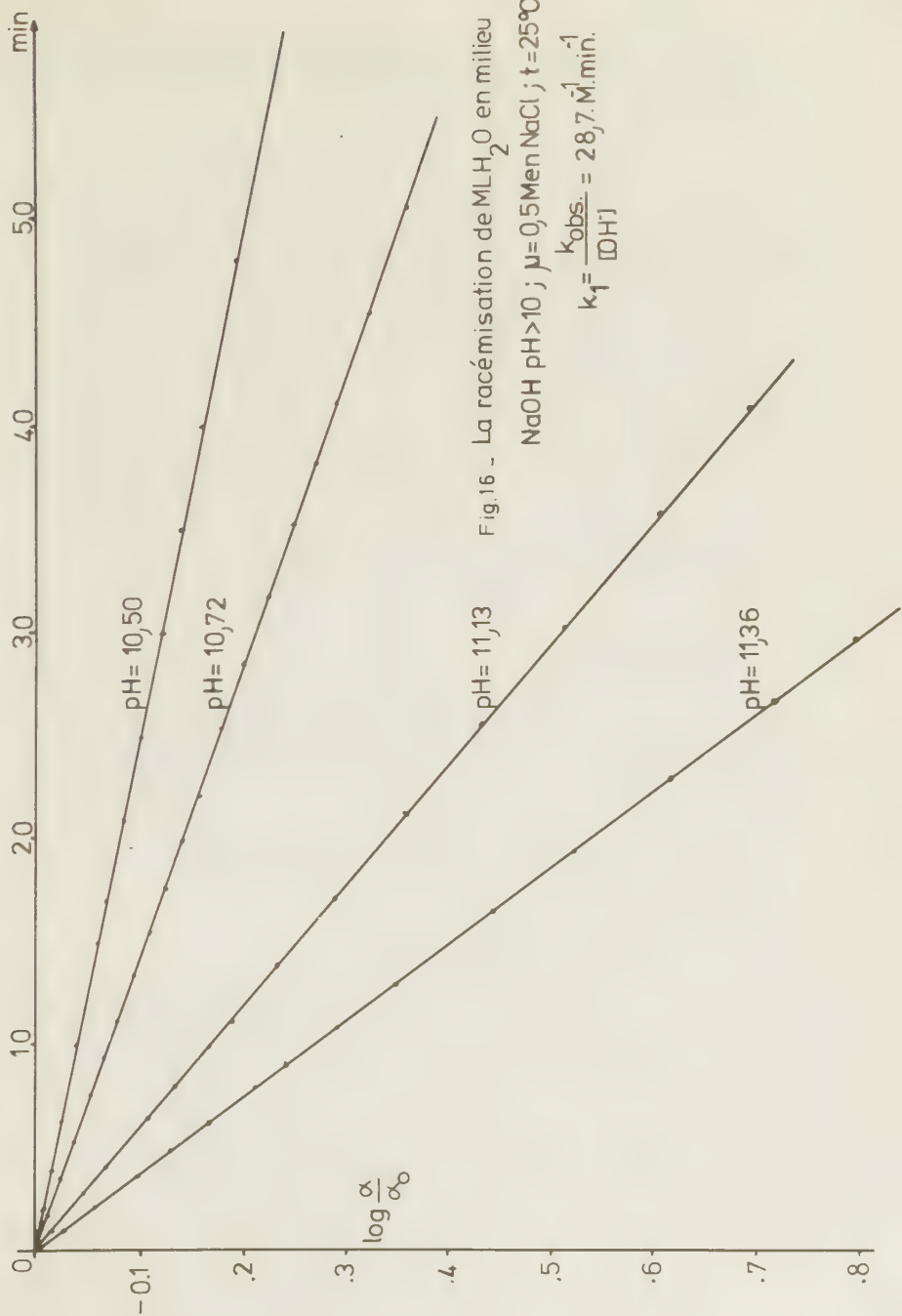


Fig. 16 - La racémisation de MLH_2O en milieu NaOH pH > 10 ; $\mu = 0.5$ Men NaCl ; $t = 25^\circ C$.

$$k_1 = \frac{k_{obs.}}{[OH^-]} = 28,7 \cdot M^{-1} \cdot min^{-1}$$

$$k_3[\text{MLOH}][\text{B}] = v_{\text{obs}} - k_1[\text{MLOH}][\text{OH}^-]$$

ou

$$k_3[\text{B}] = k_{\text{obs}} - k_1[\text{OH}^-] \quad (3.6)$$

Pour effectuer le calcul des différents k_3 , nous prenons toujours les valeurs mesurées (pH) et calculées (k_{obs}) pour chaque détermination. La concentration de B est calculée à l'aide des équations du chapitre 3.3. (Calcul de $k_{\text{MLB}}^{\text{MLOH}}$). Nous tiendrons néanmoins pour suspecte la valeur trouvée pour k_3 car les imprécisions, inhérentes au système expérimental, sur le pH mesuré, (mesuré pour une solution alcool-eau (8:100)), sur [B] et sur k_{obs} sont relativement importantes. Nous donnons dans le tableau 3.4.2.1. le calcul de k_3 et quelques résultats importants. Finalement nous trouvons que $\bar{k}_3 = 1,3 \pm 0,8$ (moyenne sur 11 mesures).

3.4.3. Détermination de k_2

Lorsque la concentration totale en diméthylamine est supérieure à 4.10^{-2} M, plus de 90% du complexe est présent sous forme de MLB (figure 12). Dans le domaine (c) de la figure 15, nous avons dit que nous mesurons en fait la réactivité de MLB.

Si la concentration en diméthylamine est nulle, l'équation (3.5) devient:

$$v_{2\text{obs}} = k_2[\text{MLB}][\text{OH}^-]$$

ou

$$k_{2\text{obs}} = k_2[\text{OH}^-]$$

Nous obtenons alors facilement les valeurs de $k_{2\text{obs}}$ en extrapolant les droites d_1 , d_2 , d_3 , d_4 de la figure 15 jusqu'à l'ordonnée ($[\text{Me}_2\text{NH}] = 0$). Nous dédui-

Tableau 3.4.2.1. Calcul de k_3

pH *	$k_{\text{obs}} \cdot 10^{-3} **$	$[B] \cdot 10^{-3} [M]$	$k_3 ***$
10,30	7,14	1,26	1,12
10,30	8,98	1,89	1,72
10,40	10,36	3,03	1,04
10,30	12,32	3,47	1,90
10,50	15,04	7,23	0,82
10,10	9,49	0,77	7,66(?)
10,30	11,84	2,88	2,12
10,60	12,78	4,48	0,30(?)
10,30	7,09	0,75	1,82
10,50	11,97	2,12	1,36
10,60	14,97	3,69	0,96
10,50	13,82	1,96	2,42(?)
10,70	18,42	3,78	1,06
10,80	22,45	5,59	0,77

* : mesuré à 25°C ** : $[\text{min}^{-1}]$ *** : $[\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}]$
 = 0,5 M en NaCl

sons la valeur de k_2 de l'égalité:

$$k_2 = k_{2_{\text{obs}}} / [\text{OH}^-] \quad [\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}]$$

et trouvons une valeur moyenne pour k_2 de 17 ± 2 .
 Dans le tableau 3.4.3.1. figure le calcul de k_2 .

Tableau 3.4.3.1. Calcul de k_2

pH	$[\text{OH}^-]$	$k_{2_{\text{obs}}}^*$	k_2^{**}
11,3	$2,00 \cdot 10^{-3}$	30(± 2)	15(± 2)
11,1	$1,26 \cdot 10^{-3}$	20	16
11,0	$1,00 \cdot 10^{-3}$	16,6	17
10,8	$6,3 \cdot 10^{-4}$	13,3	21

* : $[\text{min}^{-1}]$ ** : $[\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}]$

3.4.4. Détermination de k_4

La valeur de k_4 est directement trouvée en calculant la pente des droites d_1 , d_2 , d_3 et d_4 de la figure 15. Nous trouvons une valeur moyenne pour k_4 de $0,34 \pm 0,11$. Les différentes valeurs de k_4 aux différents pH figurent dans le tableau 3.4.4.1.

Tableau 3.4.4.1.

pH	$k_4 [\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}]$
11,3	0,45
11,1	0,30
11,0	0,30
10,8	0,30

3.5. Vérification théorique de la loi cinétique

Nous allons essayer de calculer ici à l'aide des constantes d'équilibre déterminées sous 3.3. et des cons-

tantes de vitesse calculées sous 3.4., les concentrations en MLOH, MLB et en amine libre. Nous reconstruirons enfin le graphique de la figure 15 sur la base de l'équation (3.3).

Soient: C_B = concentration totale en amine

C_M = concentration totale en complexe

$$C_B = [HB^+] + [B] + [MLB] \quad (3.8)$$

$$C_M = [MLB] + [MLOH] \quad (3.9)$$

$$K_{O_{MLB}}^{MLOH} = \frac{[MLB][OH^-]}{[MLOH][B]} = 0,14$$

et

$$pK_a = 10,96 \quad (\text{diméthylamine})$$

ou

$$K_a = 1,1.10^{-11}$$

[MLOH] s'obtient en calculant l'expression suivante:

$$[MLOH] = \frac{C_M \cdot [OH^-]}{\frac{K_{O_{MLB}}^{MLOH} \cdot C_B}{1 + [H^+]/K_a} + [OH^-]}$$

Nous reportons dans les tableaux 3.5.1., 3.5.2., 3.5.3. et 3.5.4. les différents calculs et valeurs obtenues.

Tableau 3.5.1. Vérification de la loi cinétique

pH	C_B $\cdot 10^{-3}M$	[MLB] $\cdot 10^{-3}M$	[MLOH] $\cdot 10^{-3}M$	[OH ⁻] $\cdot 10^{-3}M$	[B] $\cdot 10^{-3}M$	$v_{calc}^{(a)}$	$v_{calc}^{(a)}$	$v_{mes}^{(a)}$
10,3	7,0	0,469	0,531	0,199	1,26	5,68	17,85	7,14
10,3	10,5	0,570	0,430	0,199	1,89	5,77	17,99	8,98
10,4	14,0	0,628	0,372	0,251	3,03	7,40	18,22	10,36
10,3	19,3	0,709	0,291	0,199	4,98	6,14	18,65	12,32
10,5	28,0	0,762	0,238	0,316	7,23	10,14	19,48	15,04
10,7	42,0	0,806	0,194	0,502	14,92	17,02	20,99	16,58
10,7	59,6	0,855	0,145	0,501	21,18	18,78	23,00	20,31
10,7	77,1	0,884	0,116	0,501	27,40	20,58	25,07	24,07
10,8	94,6	0,896	0,104	0,631	38,76	27,16	27,16	25,90
10,8	117	0,914	0,086	0,631	47,93	29,86	29,86	30,12
10,8	142	0,928	0,072	0,631	58,18	32,89	32,89	33,09
10,8	165	0,937	0,062	0,631	67,60	35,69	35,69	37,42
10,8	212	0,951	0,049	0,631	86,85	41,43	41,43	43,18
10,8	236	0,955	0,045	0,631	96,69	44,37	44,37	46,63

(a) $\cdot 10^{-6} [min^{-1}]$; pH = 10,8 ; $C_B = 0,4380 N$

Tableau 3.5.2. Vérification de la loi cinétique

pH_{mes}	$v_{\text{calc}} \cdot 10^{-6}$ [min ⁻¹]	$v'_{\text{calc}} \cdot 10^{-6}$ [min ⁻¹]	$v_{\text{mes}} \cdot 10^{-6}$ [min ⁻¹]
10,1	3,58	28,25	9,49
10,3	3,74	28,32	11,84
10,6	11,53	28,49	12,78
10,8	18,35	28,74	15,11
10,8	19,05	29,52	17,85
10,9	24,97	30,88	21,58
10,9	26,74	32,82	24,55
10,9	31,78	35,09	29,15
11,0	37,20	37,20	31,67
11,0	40,29	40,29	36,62
11,0	43,43	43,43	39,73
11,0	49,28	49,28	47,97
11,0	55,66	55,66	55,06
11,0	58,60	58,60	59,30

$\text{pH} = 11,0$; $C_B = 0,3942 \text{ N}$

Tableau 3.5.3. Vérification de la loi cinétique

pH_{mes}	$v_{\text{calc}} \cdot 10^{-6}$ [min ⁻¹]	$v'_{\text{calc}} \cdot 10^{-6}$ [min ⁻¹]	$v_{\text{mes}} \cdot 10^{-6}$ [min ⁻¹]
10,3	5,64	35,68	7,09
10,5	8,97	35,56	11,97
10,6	11,42	35,64	14,99
10,8	18,21	35,84	17,50
10,9	23,11	36,14	19,18
10,9	23,92	37,02	22,27
11,0	30,90	38,24	26,48
11,0	32,00	39,40	28,10
11,0	33,32	40,83	32,01
11,0	35,85	43,59	36,89
11,1	46,47	46,47	40,99
11,1	49,37	49,37	45,37
11,1	55,30	55,30	53,73
11,1	61,35	61,35	61,03
11,1	67,20	67,20	69,09

$\text{pH} = 11,1$; $C_B = 0,2910 \text{ N}$

Tableau 3.5.4. Vérification de la loi cinétique

pH_{mes}	$v_{\text{calc}} \cdot 10^{-6}$ [min ⁻¹]	$v'_{\text{calc}} \cdot 10^{-6}$ [min ⁻¹]	$v_{\text{mes}} \cdot 10^{-6}$ [min ⁻¹]
10,5	8,96	56,44	13,82
10,7	14,27	56,37	18,42
10,8	18,08	56,40	22,45
11,0	28,64	56,52	24,46
11,1	36,81	57,32	32,70
11,1	37,63	58,12	35,97
11,1	38,64	59,18	40,58
11,2	48,89	60,31	44,68
11,2	50,10	61,57	47,90
11,3	62,85	62,85	52,62
11,3	65,54	65,54	55,96
11,3	68,31	68,31	62,18
11,3	71,31	71,31	67,36
11,3	77,20	77,20	78,30
11,3	83,39	83,39	89,13

$\text{pH} = 11,3$; $C_B = 0,2305 \text{ N}$

3.6. Discussion et conclusion

La cinétique de la racémisation de $[\text{Cu}(\text{sal-L-phala})\text{H}_2\text{O}]$ a été étudiée dans une solution tampon constituée de diméthylamine à des pH supérieurs à 10. La vitesse de racémisation:

$$v_{\text{obs}} = [\text{MLH}_2\text{O}](k'_1[\text{OH}^-] + k''_1[\text{B}]) + [\text{MLOH}](k_1[\text{OH}^-] + k_3[\text{B}]) + [\text{MLB}](k_2[\text{OH}^-] + k_4[\text{B}])$$

peut s'écrire plus simplement du fait des conditions expérimentales ($\text{pH} \gg 10$)

$$v_{\text{obs}} = [\text{MLOH}](k_1[\text{OH}^-] + k_3[\text{B}]) + [\text{MLB}](k_2[\text{OH}^-] + k_4[\text{B}]) \quad (3.3)$$

Nous avons pu calculer les différentes constantes de vitesse avec une précision de $\pm 15\%$ (excepté pour k_3) et avons trouvé:

$$k_1 = 28,7 \quad [\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}]$$

$$k_2 = 17 \quad [\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}]$$

$$k_3 = 1,3 \quad [\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}]$$

$$k_4 = 0,3 \quad [\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}]$$

Nous avons été en mesure de confirmer l'hypothèse émise pour établir l'équation (3.3) et de vérifier la loi cinétique proposée.

Nous constatons de plus que:

-la diméthylamine est un moins bon catalyseur que OH^- en ce qui concerne la racémisation et ceci parce que Me_2NH est moins basique que OH^- .

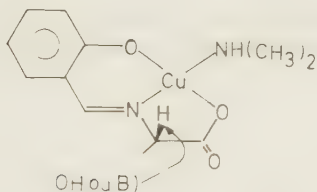
-la diméthylamine provoque la racémisation de MLOH et de MLB à des vitesses comparables.

OH^- affecte plus MLOH que MLB.

-logiquement k_1 devrait être plus petit que k_2 puisque, d'un point de vue électrostatique, MLOH et OH^- devraient se repousser. En fait ceci n'est pas le cas; nous suggérons deux causes possibles pour expliquer ce phénomène, à savoir:

a) lorsque la diméthylamine est coordonnée au cuivre, l'encombrement stérique augmente autour du complexe ce qui a pour effet de "protéger" le carbone asymétrique des attaques de OH^- et de B.

b) la déprotonation du carbone asymétrique ne dépend pas que de la basicité des particules qui attaquent, mais aussi de leur nucléophilie.



La concentration en OH^- joue un rôle important dans les calculs de vérification de la loi cinétique. La détermination directe (mesure de pH) est cependant difficile à opérer avec des solutions dans lesquelles la concentration en diméthylamine est faible car la capacité du tampon n'est pas suffisante pour maintenir constant le pH des solutions. Si la solubilité du complexe était plus grande, nous aurions pu éventuellement changer de tampon et choisir un tampon "inorganique" par exemple, ce qui nous aurait permis de calculer la

loi cinétique avec plus de précision.

Dans les calculs effectués sous 3.5., nous avons tenu compte de la valeur réelle du pH que nous avons mesuré pour chaque solution. Si le pH restait constant au cours des réactions, les courbes de la figure 15 couperaient l'ordonnée à des valeurs propres à chaque droite (cf valeurs de v'_{calc} dans les tableaux 3.5.1. à 3.5.4. et les figures 17,18 et nous aurions alors les valeurs suivantes pour k_{obs} : (et cela en tenant compte de $k_{\text{obs}} = k_1[\text{OH}^-]$)

pH	$k_{\text{obs}} [\text{min}^{-1}]$
11,3	$56,4 \cdot 10^{-3}$
11,1	$35,7 \cdot 10^{-3}$
11,0	$28,2 \cdot 10^{-3}$
10,8	$17,8 \cdot 10^{-3}$

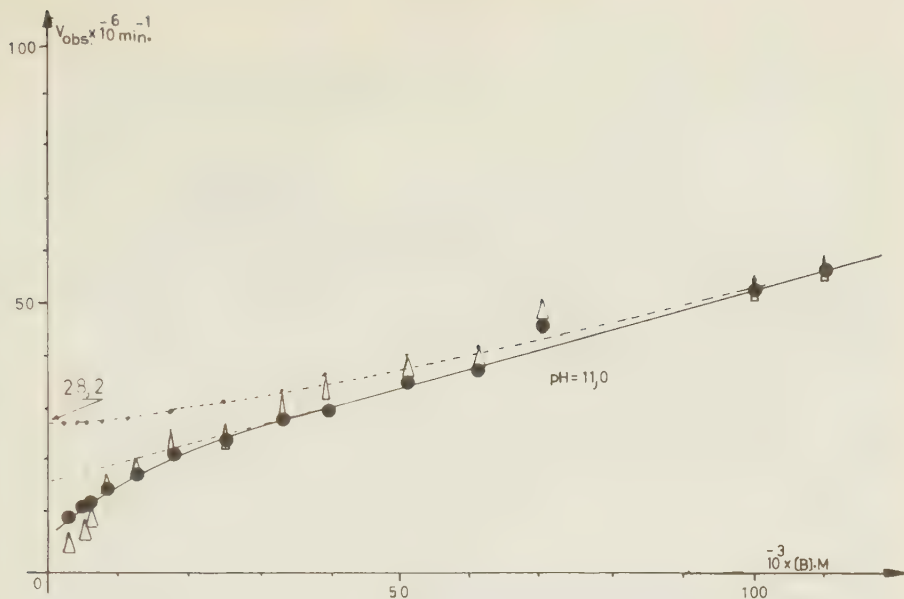
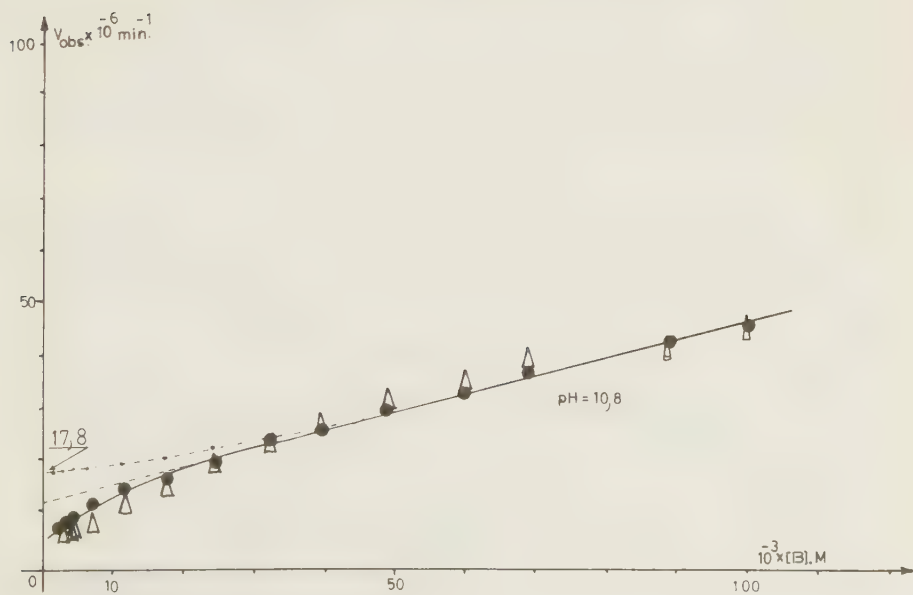


fig 17_ Vérification de la loi cinétique - ●: mesuré ; Δ: calculé
(--- lorsque pH est parfaitement constant)



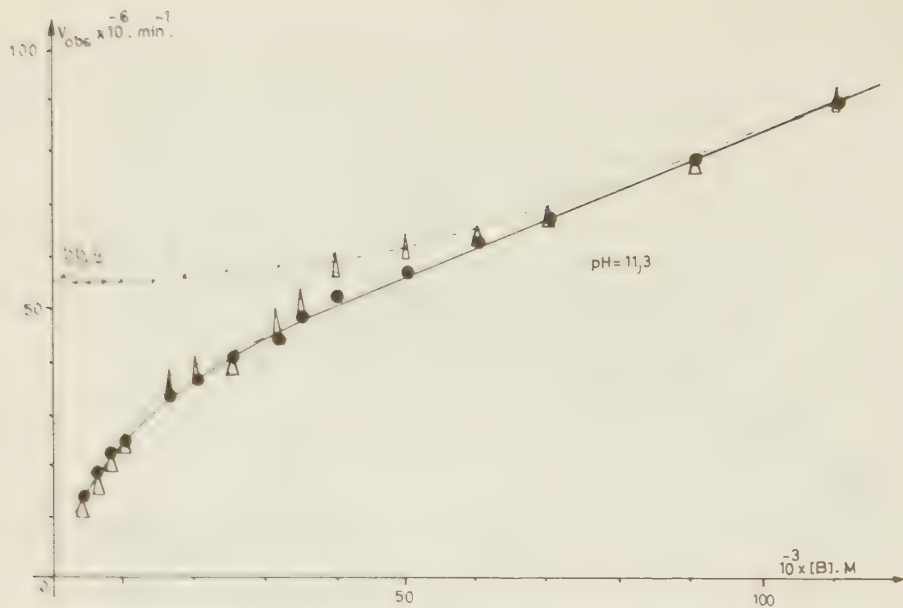
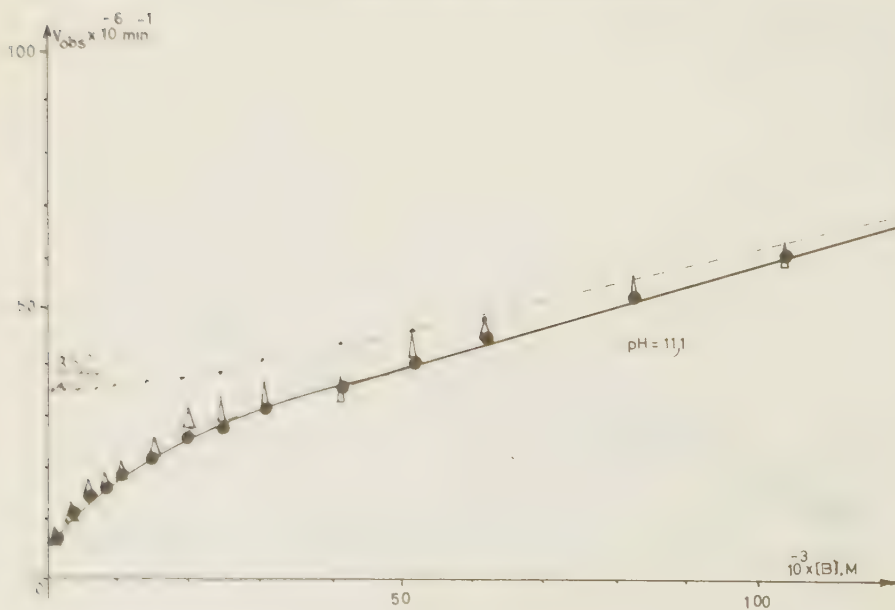


fig 18. Vérification de la loi cinétique — ● : mes. — △ : cal.
(----- lorsque pH est parfaitement constant)



4. MESURES DE STERÉOSELECTIVITÉ

4.1. Enoncé du problème

La coordination d'un ligand secondaire optiquement actif (L_n , LL_n , LLL_n où $n = 1, 2, 3, \dots$) sur le complexe cuivre-base de Schiff peut imposer au carbone- α de la phénylalanine une certaine configuration. Un effet stéréosélectif peut s'en dégager, se traduisant par exemple, par une variation des vitesses relatives d'inversion de ce centre asymétrique ou par un rapport différent des diastéréomères à l'état d'équilibre.

Les mesures que nous décrivons ci-dessous ont donc une triple intention :

-étudier la stabilité et la stéréosélectivité de MLH_2O vis-à-vis d'un ligand auxiliaire optiquement actif (amine ou polyamine).

-étudier la vitesse de racémisation de MLH_2O en présence d'un ligand secondaire optiquement actif.

-constater si un des énantiomères de la phénylalanine "racémisée" (qui est initialement optiquement active dans le ligand principal) est en excès après racémisation du complexe mixte diastéréomère.

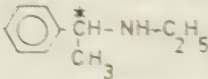
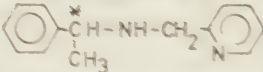
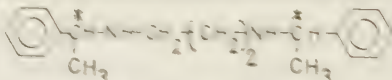
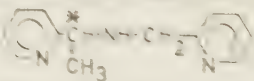
Dans le tableau 4.1.1. nous avons réuni les divers ligands secondaires utilisés. Pour chacun, les deux énantiomères ont été obtenus. Le détail des synthèses et du dédoublement des racémates est donné au chapitre 5.

4.2. Stabilité et stéréosélectivité des complexes mixtes formés de MLH_2O et de différentes amines optiquement actives

Les préparations et mesures décrites ci-dessous sont destinées à déterminer la stabilité relative de chacun des complexes mixtes diastéréomères formés avec les deux anti-

podés du ligand auxiliaire et à comparer leur vitesse de racémisation avec leur concentration.

Tableau 4.1.1. Ligands auxiliaires

Ligand	Abreviation	Formule et nomenclature
L ₁	EtPEA	 (R) ou (S)-N-Ethyl-phenyl-1-éthylamine
LL ₁	PIPEA	 (R) ou (S)-N-(α-picolyl)-phényl-1-éthylamine
LL ₂	6Me-PIPEA	 (R) ou (S)-N-(6-méthyl-α-picolyl)-phényl-1-éthylamine
LL ₃	NN-PEA dap	 (R,R) ou (S,S)-N,N'-bis(phenyl)-1-éthyl-1,3-diaminopropane (3)
LLL ₁	P-PIPEA	 (R) ou (S)-N-(α-picolyl)-pyridine-1-éthylamine

4.2.1.1. Solutions de mesure

Les solutions de ligands à des concentrations variables sont préparées soit par addition (HCl) à une solution de l'amine soit par neutralisation d'une solution de chlor- ou de bromhydrate avec NaOH. La quantité de

base ou d'acide ajoutée dépend du degré de neutralisation voulu, mélange tampon ou "amine libre", et du pH désiré.

Nous donnons ici un exemple détaillé : dans une série de ballons jaugés de 25 ml, introduire 2 ml d'une solution de MLH_2O dans EtOH 95%, 2 ml d'eau et des volumes croissants d'une solution de (R,S)-EtPEA, préparée par l'addition de 30 ml HCl 0,1 N ($H_2O:EtOH$ 95% (1:1)) à 9 g d'amine libre suivie d'une dilution à 100 ml avec un mélange alcool:eau (1:1) ($[EtPEA]_{libre} = 0,306$ N, $pH_{calc.} = 9,7$ $pH_{mesuré} = 9,2$; domaine tampon de l'amine). Compléter à 25 ml avec $H_2O:EtOH$ 95% (1:1). Attendre 5 minutes et enregistrer le spectre visible dans des cuves de 4 cm. Les spectres sont caractérisés par un point isosbestique à 640 nm (figure 19). La constante de stabilité apparente est déterminée à l'aide d'une évaluation directe de la concentration du complexe mixte en fonction de la quantité d'amine ajoutée (cf. 3.3. et tableau 4.2.1.).

La valeur moyenne de $K_{MLL_1}^{MLH_2O}$ vaut 132 ± 10 .

Les valeurs des constantes de stabilité pour tous les complexes mixtes sont réunies dans le tableau 4.2.2. Dans celui-ci figurent aussi les conditions de mesure. Toutes les constantes de stabilité ont été calculées à l'aide de la même méthode que celle décrite dans l'exemple ci-dessus, à l'exception de celle pour N,N'-PEAdap pour laquelle nous avons appliqué la solution graphique proposée par Benesi et Hildebrand [46] (à cause de la faible quantité d'amine disponible) (figure 24). Les valeurs des constantes de stabilité données dans le tableau 4.2.2. n'ont qu'une valeur indicative. En effet, les conditions de mesure ne sont pas identiques pour tous les ligands puisque la nature et la concentration du système tampon varient. Il y a donc pour chaque ligand une compétition non équivalente entre les complexes mixtes $[ML_{tampon}]$ et $[ML_{ligand} se-$

Tableau 4.2.1. Détermination de $K_{MLH_2O}^{MLH_2O}$ en milieu H_2O :éthanol 95% (1:1) pH=9,7 température ambiante

L_1 (ml)	$[L_1]/[MLH_2O]$	ξ_{566}	f_{ML}	f_{MLB}	f_B	k_{cal}	$\log k_{cal}$
C	—	$\xi_0 = 59,5$	1,000	0,000	—	—	—
C, 10	1,224	71,0	0,867	0,133	1,091	140	2,15
C, 30	3,672	85,6	0,699	0,300	3,372	127	2,10
C, 50	7,344	99,0	0,543	0,457	6,887	122	2,09
1,00	12,240	110,0	0,446	0,564	11,656	120	2,08
2,50	31,824	129,0	0,196	0,803	31,021	132	2,12
5,00	61,200	137,5	0,098	0,902	60,298	152	2,18
10,00	122,400	143,7	0,026	0,974	121,426	306 (?)	2,49 (?)
15,00	183,600	146,0	0,000	1,000	182,600		
20,00	244,800	$\xi_1 = 146,0$					

$$[MLH_2O] = 10^{-3} \text{ M} \quad \log K_{cal} \approx 2,12 \quad d'ou \quad K_{cal} = 132 \pm 10$$

Fig.19 titration spectrophotométrique
de $[\text{Cu}(\text{Sal-L-Phala})\text{H}_2\text{O}]$ par N-Et-PEA (L_1)

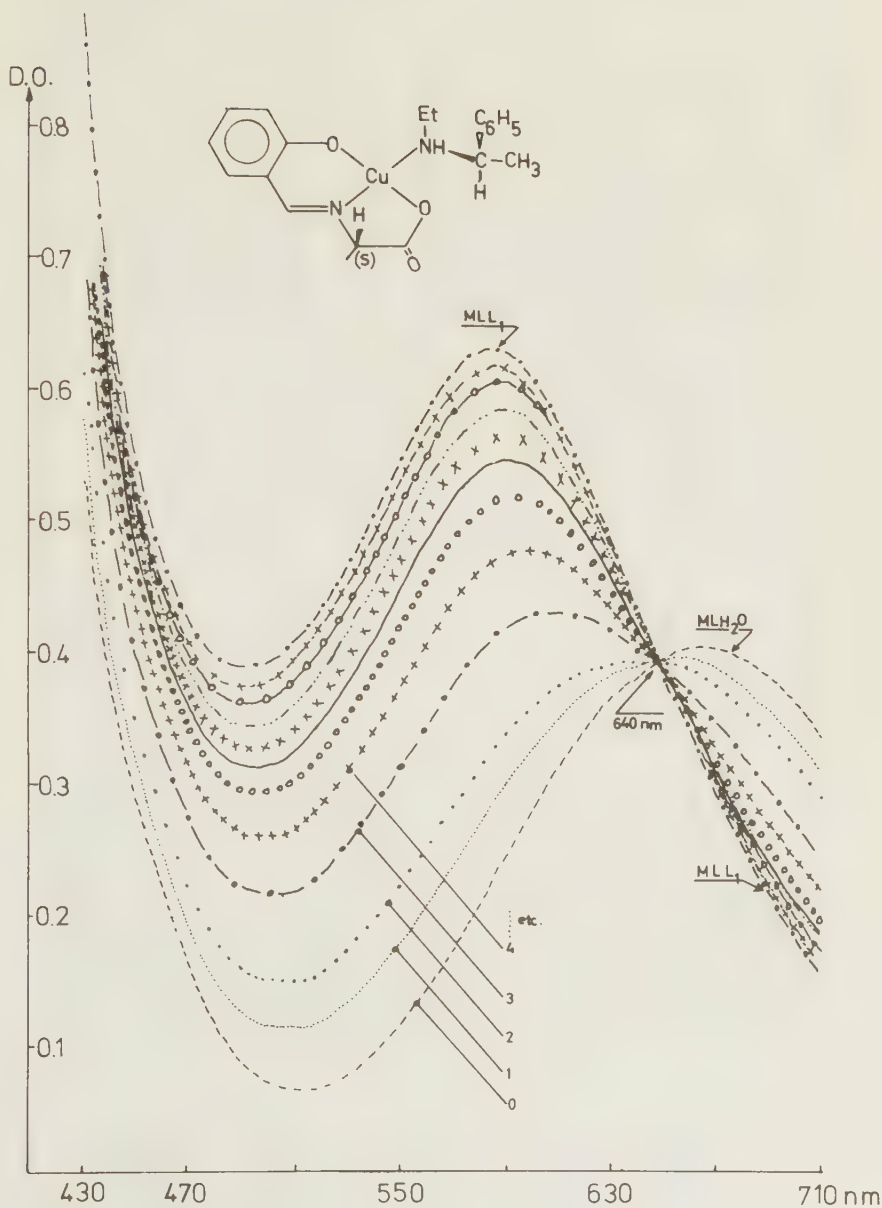


Tableau 4.2.2. Condition et composition de solutions destinées aux mesures d'équilibre et de cinétique

pour chaque ballon jauge de 25 ml, mélanger 2 ml de $[\text{Cu}(\text{sal-L-Phala})\text{H}_2\text{O}]$ $1,25 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ dans EtOH 98% avec 2 ml H_2O . Après avoir ajouté différents réactifs, compléter à 25 ml avec un solvant choisi (composition : eau:ethanol (1:1)). (* pH mesuré dans le solvant choisi à 25°C).

Ligands	solutions de ligand		condition et composition des solutions			
	dans le solvant choisi		Solvant	[Complexe]	[Ligand] variable de	pH *
EtPEA	Amine libre avec HCl pour la formation d'un tampon (2éq:1éq)		$\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH}$ (1:1)	10^{-3} M	$1,33 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ à $197,85 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	variable de $9,00$ à $9,20$
PiPEA	dichlorhydrate d'amine avec NaOH (1éq:2éq)		$\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH}$ (1:1)	10^{-3} M	$0,273 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ à $41,10 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	stable $10,14 \pm 0,03$
6Me-PiPEA	dichlorhydrate d'amine avec NaOH (1éq:2éq)		$\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH}$ (1:1)	10^{-3} M	$0,23 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ à $13,8 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	stable $10,14 \pm 0,03$
N,N'-PEAdap	dibromhydrate d'amine avec NaOH (1éq:2éq)		$\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH}$ (1:1)	10^{-3} M	$6,692 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ à $133,84 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	variable de $10,18$ à $10,67$
Pi-PyEA	trichlorhydrate d'amine avec NaOH (1éq:2éq)		$\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH}$ (1:1)	10^{-3} M	$0,065 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ à $1,62 \cdot 10^{-3} \text{ M}$	stable $10,18 \pm 0,03$

Tableau 4.2.2. (suite)

Ligands	condition et composition des solutions		K_{mes} [M.l ⁻¹]	$\chi = K_{SS}/K_{SK}$	$\Delta \Delta G = -RT \log \chi$
	Tampon	Point isobestique			
EtPEA	EtPEAH ⁺ /EtPEA	640 nm	$K_{rac} = 132$ $K_{SS} = 148$ $K_{SR} = 126$	1,17	-93 cal
PiPEA	Me ₂ NH ₂ ⁺ /Me ₂ NH [Me ₂ NH] ₁ = 0,05M pH = 10,14*	480 nm et 654 nm	$K_{SS} = 586$ $K_{SK} = 547$	1,07	-40 cal
6Me-PiPEA	Me ₂ NH ₂ ⁺ /Me ₂ NH [Me ₂ NH] ₁ = 0,04M pH = 10,14*	—	$K_{SS} =$ — $K_{SR} =$ —	—	—
N,N'- PEAdap	Me ₂ NH ₂ ⁺ /Me ₂ NH [Me ₂ NH] ₁ = 0,002M pH = 10,18*	640 nm et 510 nm	$K_{S,SS} = 28,7$ $K_{SRR} = 13,5$	2,12	-448 cal
Fi-FyEA	Me ₂ NH ₂ ⁺ /Me ₂ NH [Me ₂ NH] ₁ = 0,005M pH = 10,18*	—	—	—	—

conculaire]. Les résultats du tableau 4.2.2. n'ont donc de signification que si on compare les constantes de stabilité des complexes mixtes par paire d'énantiomères du même ligand secondaire.

Les résultats décrits dans ce paragraphe appellent quelques commentaires :

- i. Contrairement au ligand (R)- ou (S)-PiPEA qui a pu être obtenu de façon pure et dont les spectres des complexes mixtes montrent deux points isosbestiques bien caractérisés à 480 nm et à 654 nm, cela n'est pas le cas pour le ligand 6Me-PiPEA. En effet les spectres des complexes mixtes ne montrent pas de points isosbestiques (figure 21) et les constantes n'ont donc pas pu être déterminées par cette méthode. Cette observation doit être attribuée à la présence d'une impureté qui n'a pas pu être éliminée.
- ii. Le ligand N,N'-PEAdap n'est que faiblement coordonné sur ML. L'évaluation graphique des deux constantes d'équilibre donne des droites dont l'intersection avec l'axe: $1/E$ ne se trouve pas à la même valeur (figure 23). En même temps on constate que les points isosbestiques ne se situent pas à la même longueur d'onde pour les deux complexes diastéréomères -510 nm et 646 nm pour le ligand de configuration (S,S) et 514 nm et 640 nm pour le ligand (R,R) (figure 22). Cette observation peut-être une indication d'une différence de conformations du ligand bidenté pour les deux antipodes. Une des possibilités est représentée dans la figure 24.
- iii. Lorsque les diamines se coordonnent sur ML, nous avons toujours observé un déplacement bathochrome de la longueur d'onde du maximum d'absorption du cuivre (II). Nous attribuons aux complexes mixtes diastéréomères sous forme solide (Cu:L:diamine, 1:1:1) une structure pyramide tétragonale (figure 24). Cette attribution se fonde sur une comparaison avec les travaux de Dutta et

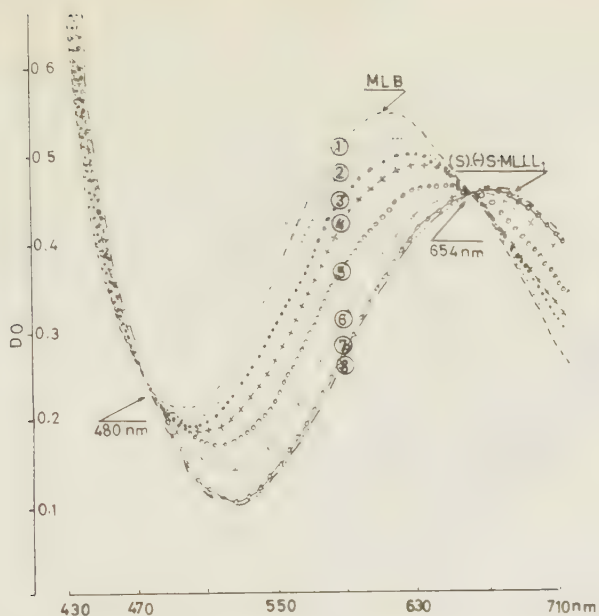


Fig. 20 Détermination de la stabilité du complexe mixte: complexe Base de Schiff : LL_1 (1:1) par la spectrophotométrie.

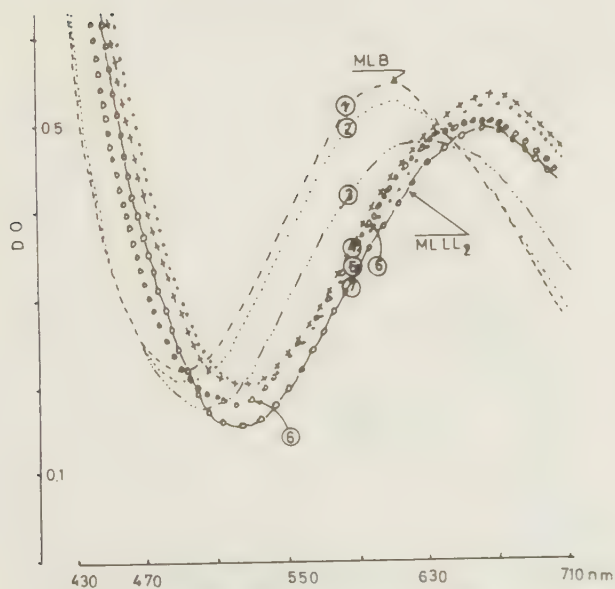


Fig 21.- Détermination de la stabilité du complexe mixte: $ML.H_2O$: LL_2 par la spectrophotométrie

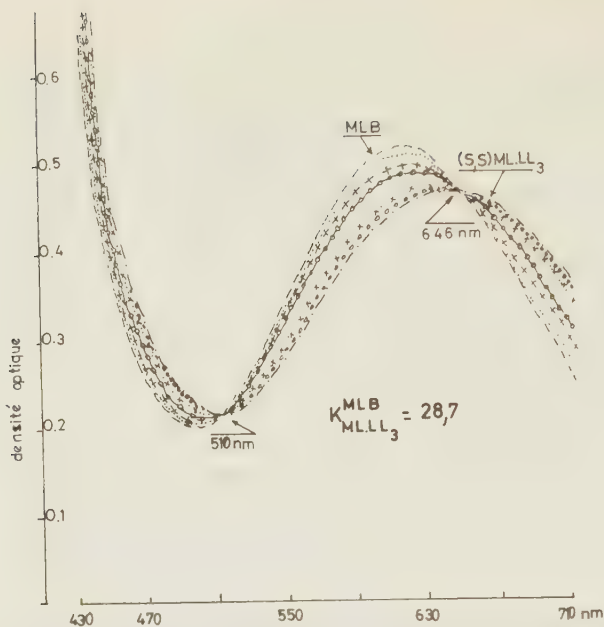


Fig. 22 La formation du complexe mixte ML.LL₃ (1:1) suivie par la spectrophotométrie.

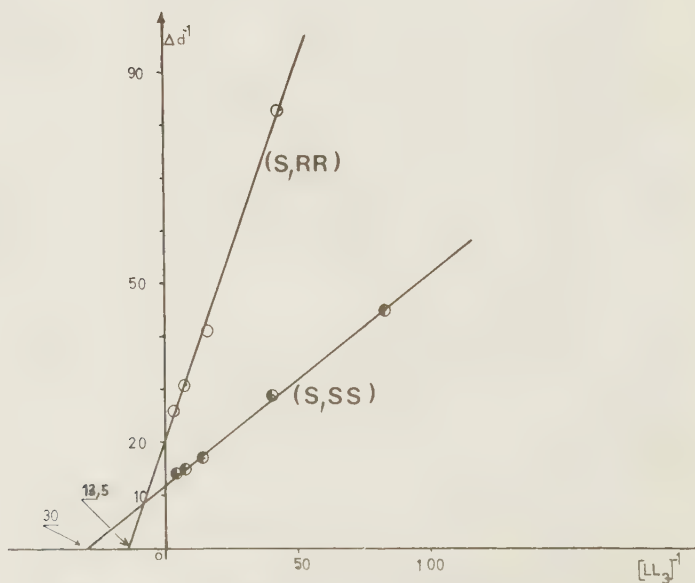


Fig. 23 Détermination de constantes de stabilité du complexe mixte ML.LL₃ par méthode graphique.

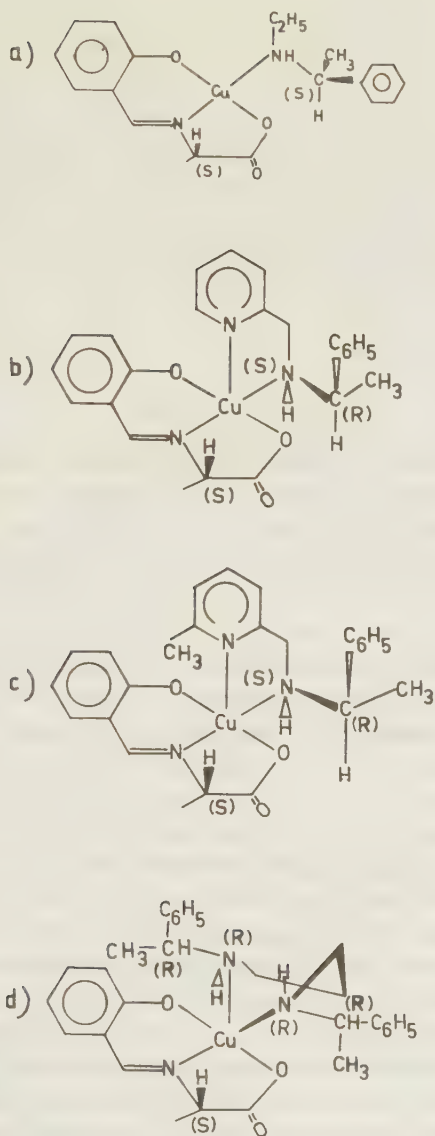


Fig. 24 Les diastéréoisomères possibles du complexe métallique-Base de Schiff en présence de a) EtPEA b) PiPEA c) 6-Me-PiPEA d) N,N'-PEAdap.

coll.[47] et avec une analyse de structure aux rayons-X du glycyglycinato-1,10-phénantroline cuivre(II) par Lim et coll.[49].

- iv. Dans le cas de (R)- et (S)-Pi-PyEA le spectre d'absorption du complexe mixte subit d'importantes modifications pendant une période d'environ 90 min. (à 20°C). Ce changement indique la présence d'une réaction supplémentaire. Ainsi la réaction "d'autoracémisation" n'a pas pu être étudiée dans ce cas.

4.3. Cinétique

Les solutions utilisées pour les mesures de la cinétique de la réaction de racémisation ont été préparées comme indiqué dans le tableau 4.2.2. L'ordre dans lequel les réactifs sont ajoutés et les conditions de mesure sont identiques aux essais précédents (cf. 3.2.2. et 3.2.3.).

Nous avons mentionné dans un des chapitres précédents que la vitesse de racémisation dépend de la concentration en amine. L'influence de l'amine peut se manifester de deux façons. L'amine peut d'une part agir comme base et accélérer la réaction de racémisation. En effet il faut, pour qu'il y ait racémisation, que le proton porté par le C- α de l'acide aminé dissocie sous l'effet d'une base. L'amine peut d'autre part se coordonner au complexe Cu^{2+} -base de Schiff et conduire à la formation d'un complexe mixte. Les réactivités relatives du complexe mixte et de l'aquocomplexe peuvent être égales ou différentes. Si elles sont différentes, la réactivité du complexe mixte peut être plus grande ou plus faible que celle de l'aquocomplexe. Dans les cas que nous avons étudiés, nous avons constaté que la réactivité du complexe mixte est plus faible que celle de l'aquocomplexe. Par exemple, le rapport $K_{\text{MLOH}}/K_{\text{MLB}}$ vaut 4,3 lorsqu'on

prend OH^- comme réactif et 1,6 avec la diméthylamine (cf. chapitre 3.).

Le changement global de réactivité lorsque la concentration en amine varie, dépendra donc de l'importance relative des deux effets. Si on considère les figures 25 à 28, on constate que le premier effet cité ci-dessus est prédominant pour les amines fonctionnant comme ligands monodentés. Pour les ligands-chélates (à l'exception de N,N'-PEAdap), le deuxième effet paraît dominer. On peut conclure que la formation du complexe mixte est pratiquement quantitative et que la vitesse de réaction est déterminée par l'interaction du complexe mixte avec la diméthylamine et l'hydroxyde selon :

$$v_{\text{rac.}} = [\text{MLB}](k_{\text{B}}[\text{B}] + k_{\text{OH}^-}[\text{OH}^-]) \quad (4.1)$$

La somme des concentrations en diméthylamine et en hydroxyde étant constante et identique pour tous les essais, l'équation (4.1) peut être simplifiée en :

$$v_{\text{rac.}} = k''[\text{MLB}] \quad (4.2)$$

Les valeurs de k'' (constantes de vitesse de pseudo-premier ordre) pour les deux antipodes de quelques ligands bidentés sont données dans le tableau 4.3.1.

Remarques

- i. En présence de EtPEA optiquement active et à pH env.9, MLH_2O racémise très lentement et suit parfaitement une réaction de premier ordre. Comme la réaction est lente (7 à 10 jours), nous n'avons pas pu mesurer avec précision les valeurs finales de la rotation. L'erreur de mesure sur celles-ci est d'environ 15%. Les différences trouvées pour les k'' des deux diastéréomères du même ligand secondaire ne dépassent pas le domaine d'erreur, mais le coefficient γ' indiqué n'a qu'une valeur limitée. En plus, l'allure des courbes de la figure 25 serait légèrement modifiée si le pH des solutions avait été tout à fait stable. Ce problème a d'ailleurs déjà été discuté au chapitre 3.

Tableau 4.3.1. Constantes de vitesse k'' de la réaction de pseudopremier ordre pour la racémisation du complexe mixte

Ligand	k''	γ'	$\Delta\Delta G = -RT \log \gamma'$
EtPEA	(S,S) = $(9,3 \pm 1) \cdot 10^{-3} [h^{-1}]$ (S,R) = $(8,3 \pm 1) \cdot 10^{-3} [h^{-1}]$	1,12	- 67 cal
PiPEA	(S,S) = $(4,05 \pm 0,1) \cdot 10^{-3} [min^{-1}]$ (S,R) = $(3,65 \pm 0,1) \cdot 10^{-3} [min^{-1}]$	1,11	- 61 cal
6Me-PiPEA	(S,S) = $(2,55 \pm 0,1) \cdot 10^{-3} [min^{-1}]$ (S,R) = $(1,80 \pm 0,1) \cdot 10^{-3} [min^{-1}]$	1,40	-199 cal
N,N'-PEAdap	—	—	—
Pi-PyPEA	—	—	—

- ii. Dans un mélange tampon de diméthylamine 0,05 M (pH=10,14 à 25°C) et en présence de (R)- ou (S)-PiPEA, MLH₂O racémise relativement vite (environ 1 jour). Pour toute la série d'essais nous n'avons observé aucune variation de pH. La répétition des mesures nous permet d'évaluer k'' avec une précision de 3 à 5%. Nous constatons que le diastéréomère (S,S) racémise plus rapidement que le (S,R) (cf. figure 26). Une discussion détaillée de ce phénomène sera donnée ultérieurement. Avec la 6-Me-PiPEA, les réactions sont plus lentes qu'avec la PiPEA parce que la concentration en diméthylamine est plus petite (0,04 M au lieu de 0,05 M pour PiPEA), le pH des solutions étant le même. Notons encore que la différence des constantes de vitesse limite entre les deux diastéréomères de 6-Me-PiPEA est plus grande que celle avec PiPEA (figure 27).

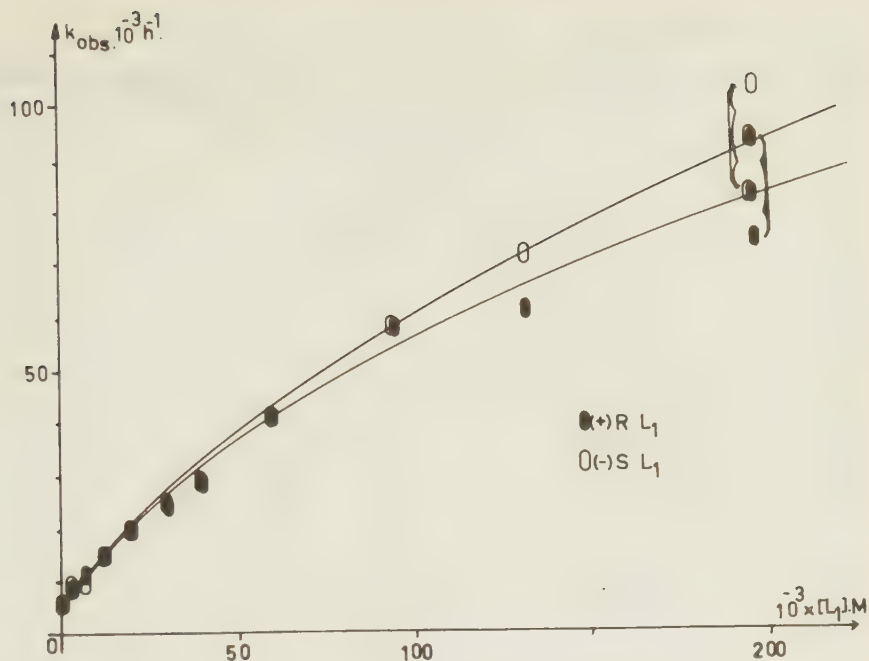


Fig.25 La dépendance de constante de vitesse de racémisation du complexe MLH_2O vis-à-vis de $[\text{EtPEA}]$

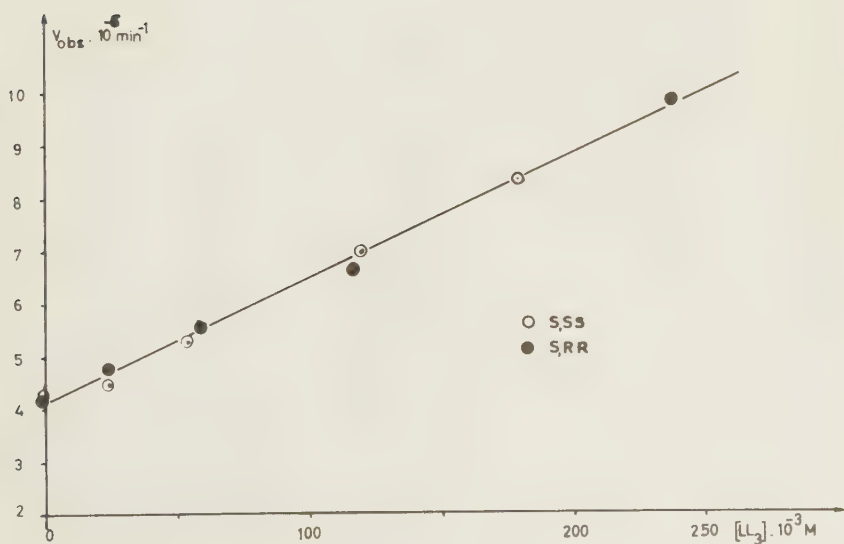
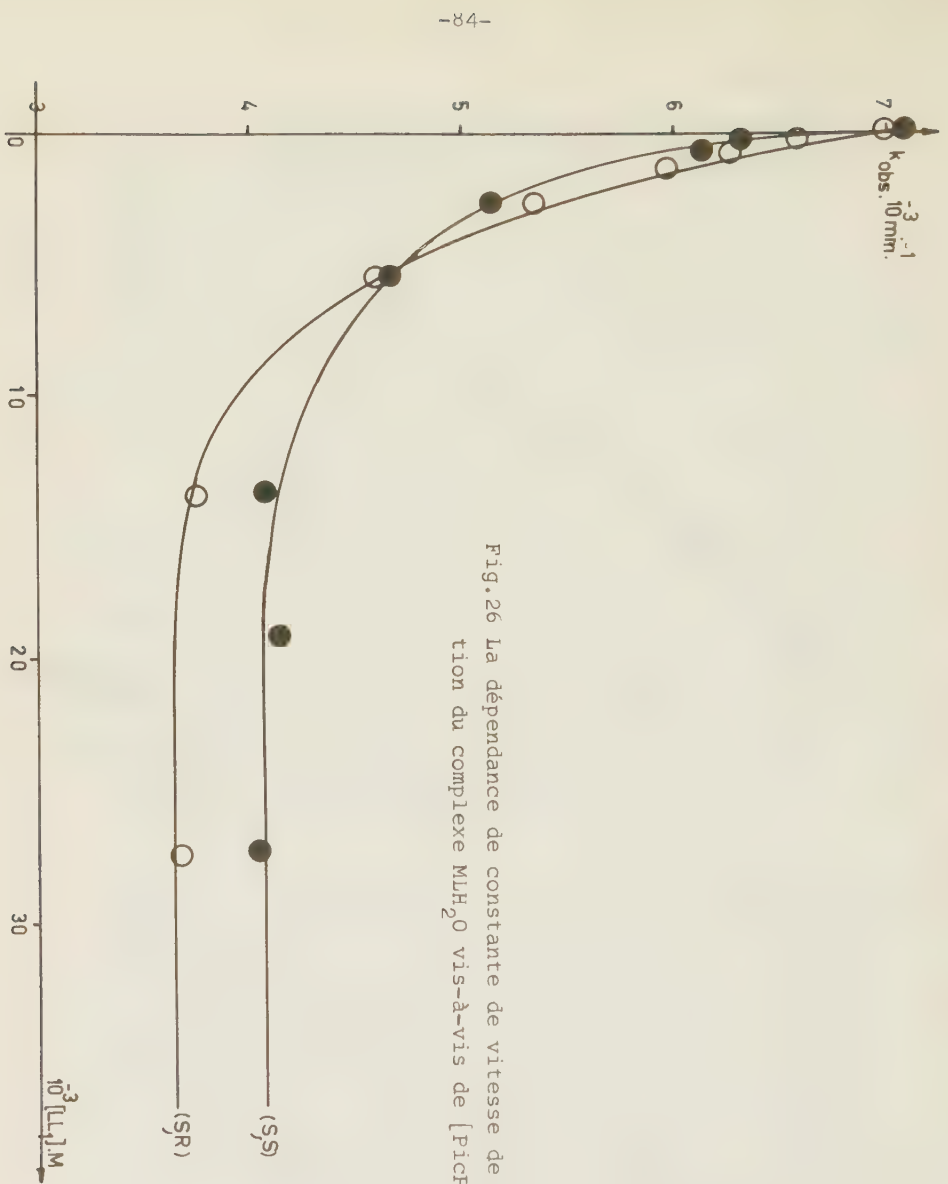


Fig.28 La dépendance de constante de vitesse de racémisation du complexe MLH_2O vis-à-vis de $[\text{N,N}'\text{-PEAdap}]$

Fig.26 La dépendance de constante de vitesse de racémisation du complexe MLH_2O vis-à-vis de $[PicPEA]$



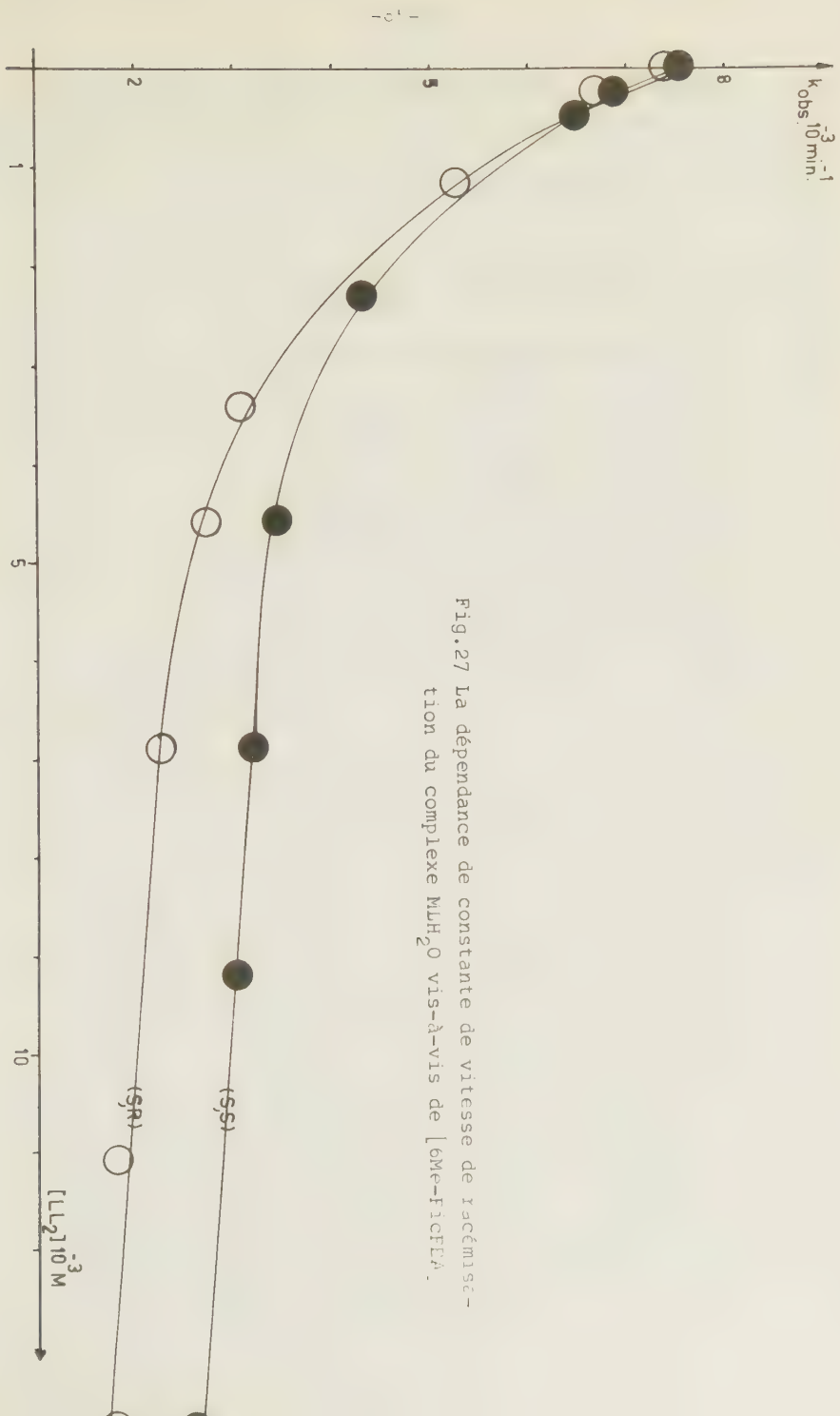


Fig. 27 La dépendance de constante de vitesse de racémisation du complexe MLH_2O vis-à-vis de $[Me-FicFLA]$.

- iii. Le complexe mixte $ML-LL_3$ ($LL_3=N,N'$ -PEAdap) est peu stable. Les vitesses de racémisation de $(S,SS)-ML-LL_3$ et $(S,RR)-ML-LL_3$ sont assez semblables (figure 28).

4.4. Mesure de la stéréosélectivité à l'état d'équilibre

4.4.1. Mesure de la stéréosélectivité par isolement du complexe

Les solutions utilisées sous 4.3. nous ont servi à déterminer la composition du complexe mixte à l'équilibre, plus particulièrement l'excès d'un des antipodes de l'acide aminé après la racémisation. Comme les concentrations de ces solutions sont faibles, il n'est pas possible de mesurer directement l'excès d'un des antipodes de l'acide aminé libre. Nous avons alors déterminé le pouvoir rotatoire du complexe de base de Schiff après que le ligand auxiliaire optiquement actif eut été éliminé. Nous avons procédé de la façon suivante: lorsque la rotation des solutions est constante (état d'équilibre), on amène le pH de celles-ci à 5,5 avec HCl 0,5 N. La couleur vert-jaune du complexe initial réapparaît. La solution est alors introduite dans une petite colonne ($l=15$ cm, $\phi=1,5$ cm) contenant de la résine Dowex 50wx8 200-400 mesh Na^+ . La résine est alors rincée avec une solution alcool-eau(1:1). L'absence de ligand auxiliaire est contrôlée par spectrophotométrie ultraviolette. Une solution étalon de MLH_2O sert à calculer la concentration exacte de la solution ; la détermination se fait par comparaison des absorptions à 270 nm.

Trois échantillons de MLH_2O optiquement pur ont été traités comme décrit ci-dessus. Une solution dans l'alcool-eau (1:1) permet de calculer le pouvoir rotatoire spécifique : $[\alpha]_{436} = -1490^\circ \pm 100$. Cette valeur a été utilisée comme étalon pour la détermination de l'excès d'un des antipodes optiques lorsque la réaction de racémisation a atteint l'état d'équilibre. Les résultats obtenus sont réunis dans les tableaux 4.4.1. et 4.4.2.

Tableau 4.4.1. Excès d'antipode optique à l'équilibre

4.4.1.1. En présence de (K)-(+)-N-éthylphényl-1-éthylamine = (R) L_1

$[\alpha]_{436 \text{ mes}}$	MLL A_1 (%)	R.O.obs. B (%)	R.O.calc. C (%)	R.O.syst. D (%)
+ 5	12,4	0,4	0,29	2,66
+ 9	22,8	0,6	0,53	2,65
+17	44,0	1,1	1,03	2,59
+25	59,1	1,7	1,39	2,84
+30	70,5	2,0	1,65	2,86
+31	77,7	2,0	1,82	2,68
+34	82,9	2,3	1,95	2,75
+25	88,1	1,6	2,07	1,90
+38	93,5	2,6	2,20	2,73
+40	96,6	2,7	2,27	2,78
+35	100	2,3*	—	2,35

4.4.1.2. En présence de (S)- L_1

$[\alpha]_{436 \text{ mes}}$	MLL A_1 (%)	R.O.obs. B (%)	R.O.calc. C (%)	R.O.syst. D (%)
- 7	15,7	0,5	0,36	2,99
- 6	28,1	0,4	0,65	1,43
-13	51,4	0,9	1,19	1,70
-19,5	63,8	1,3	1,48	2,06
-24	74,0	1,6	1,71	2,18
-25	81,1	1,7	1,87	2,07
- 8 (?)	84,9	1,2	1,95	?
-29	87,6	1,9	2,02	2,22
-33	91,4	2,2	2,11	2,44
-32	95,7	2,2	2,21	2,27
-34	100	2,3*	—	2,32

A,B,C,D,* voir notes tableau 4.4.2.

Tableau 4.4.2. Excès d'antipode optique à l'équilibre

4.4.2.1. En présence de (S)-(-)-N-(α -picolyl)-phényléthyl-1-amine = (S)-LL₁

$[\alpha]_{436 \text{ mes}}$	MLLL ₁ ^A (%)	R.O.obs. ^B (%)	R.O.calc. ^C (%)	R.O.syst. ^D (%)
—	9,5	—	1,6	—
+ 22	24,2	1,5	4,0	6,1
+ 76	56,0	5,0	9,3	9,1
+129	73,5	8,5	12,3	11,8
+222	82,5	14,8	13,7	18,1
+238	91,4	16,0	15,3	17,5
+250	100	16,7	16,7	16,8

4.4.2.2. En présence de (R)-LL₁

$[\alpha]_{436 \text{ mes}}$	MLLL ₁ ^A (%)	R.O.obs. ^B (%)	R.O.calc. ^C (%)	R.O.syst. ^D (%)
—	40,9	—	1,7	—
- 19	23,9	1,3	3,7	5,3
- 53	32,6	3,5	5,0	10,9
- 61	54,4	4,0	8,3	7,5
-159	76,1	10,6	11,6	14,0
-239	95,7	16,0	14,6	16,8
-229	100	15,3	15,3	15,4

A : valeurs déduites des constantes d'équilibre

B : rendement optique observé: rendement optique pur . rotation spécifique de MLH₂O $[\alpha]_{436} = +1490^{\circ} \approx 100\%$

C : rendement optique calculé: R.O.calc.=R.O.max.·(%de MLL₁)

D : rendement optique du système: R.O.syst.= $\frac{[\alpha] \cdot 10^4}{\%MLL_1 \cdot 1490}$

* : maximum

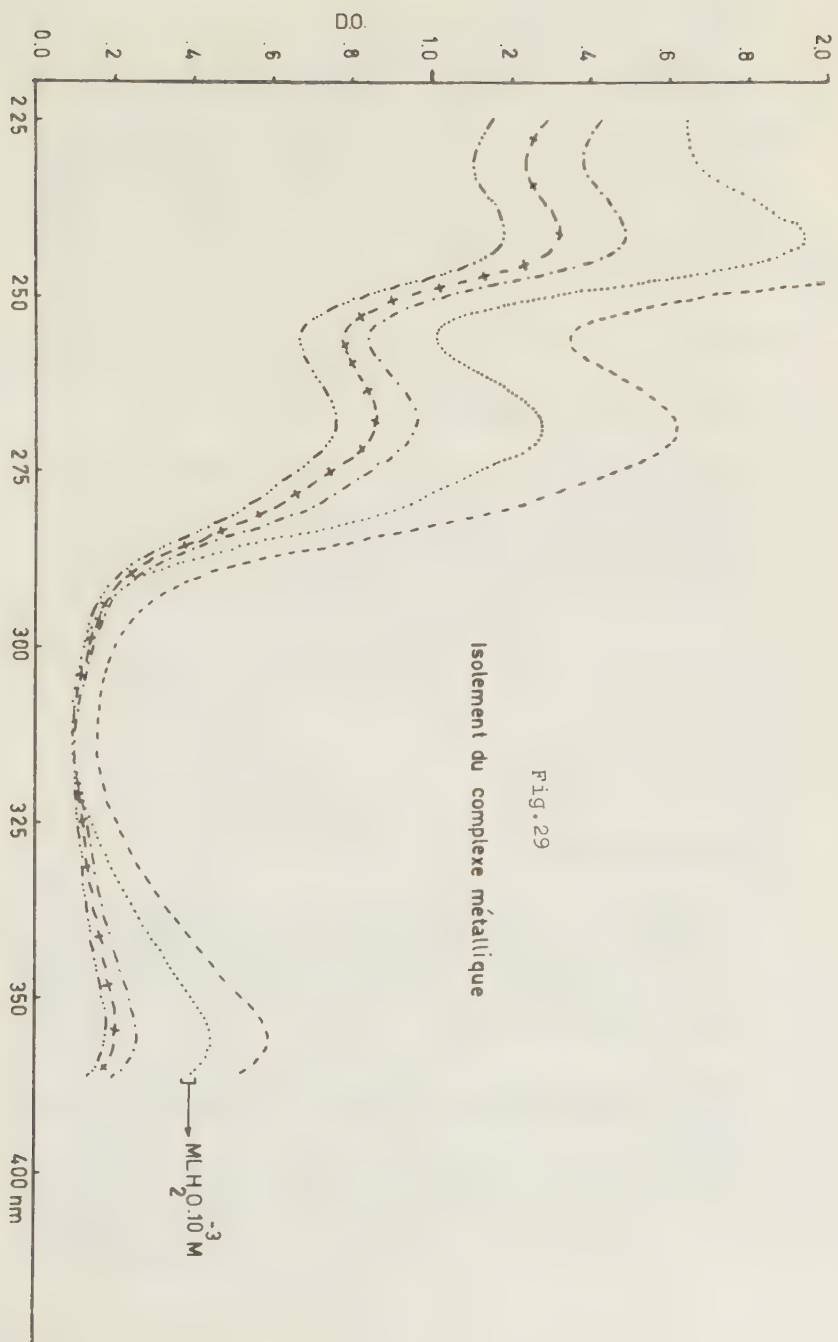


Fig.29
Isolement du complexe métallique

Discussions des résultats

i. Bien que la technique utilisée pour déterminer la stéréosélectivité à l'équilibre (sélectivité thermodynamique) présente un assez grand nombre d'opérations qui peuvent constituer autant de sources d'erreurs, les résultats obtenus avec la N-éthylphényl-1-éthylamine (L_1) comme ligand optiquement actif, mettent clairement en évidence une proportionnalité entre le taux de sélectivité observée et le taux de formation du complexe mixte.

Cette proportionnalité n'est pas aussi nette avec la N-(α -picolyl)-phényl-1-éthylamine (LL_1). Nous attribuons les divergences obtenues pour les essais à faibles concentrations en ligand, à des erreurs de mesures.

ii. Afin de montrer que l'excès d'antipode que nous avons mesuré n'était pas dû à une réaction de racémisation incomplète, nous avons effectué des essais avec les complexes mixtes de stabilité inférieure $[Cu(sal-(L)-phé)((S)-N-(\alpha\text{-picolyl})phényl-1\text{-éthylamine})]$ et $[Cu(sal-(D)-phé)((R)-N-(\alpha\text{-picolyl})phényl-1\text{-éthylamine})]$. Dans les deux cas, le complexe de base de Schiff final exhibait une rotation de signe opposé par rapport à celle du complexe initial (cf. 4.4.2)

iii. Les mesures effectuées avec le ligand N-(6-méthyl- α -picolyl)-phényl-1-éthylamine n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

iv. Le ligand LL_3 (N,N'-bis(phényl-1-éthylamine)-1,3-diaminopropane) est en très grand excès dans les solutions. Ainsi il ne nous a pas été possible de l'éliminer quantitativement sans provoquer une destruction appréciable du complexe de base de Schiff.

4.4.2. Mesure de la stéréosélectivité par isolement de l'acide aminé

Nous avons montré sous 4.4.1. que, lorsque dans un système tel que celui de notre complexe de base de Schiff avec un acide aminé se trouve un deuxième ligand opti-

quement actif, il y a à l'équilibre un excès d'un antipode. L'excès de l'antipode dépend du taux de formation du complexe mixte ainsi que de la nature du ligand supplémentaire.

Afin de confirmer cette constatation, nous avons effectué deux essais mettant en jeu le complexe de base de Schiff avec la phénylalanine racémique en quantité suffisante pour permettre l'isolement de l'acide aminé lorsque le complexe est en équilibre avec le ligand supplémentaire.

La composition des solutions de mesure est la suivante:
-tampon de diméthylamine

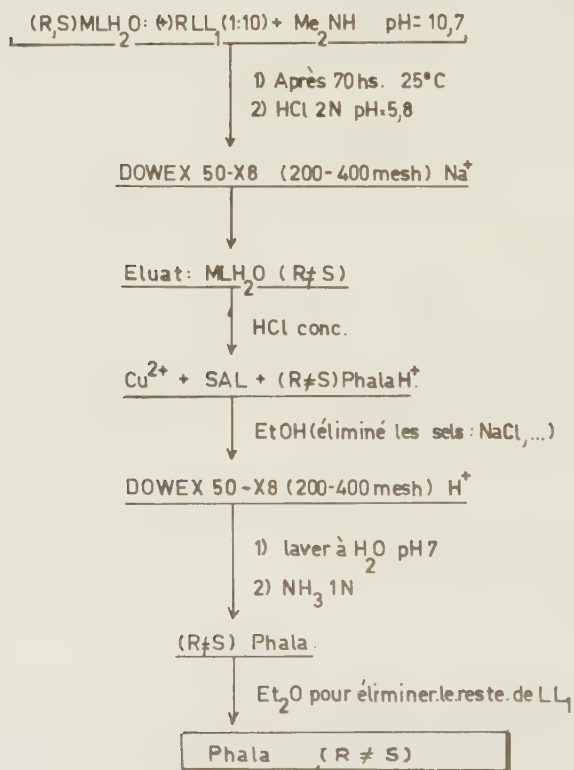
[Cu(sal-(R,S)-phé)]	Ligand	Concentration en ligand
$2,30.10^{-3}$ M	(R)-(+) -LL ₁	$2,58.10^{-2}$ M
$2,30.10^{-3}$ M	(S)-(-) -LL ₁	$2,58.10^{-2}$ M

Antipode enrichi	Taux de sélectivité
(S)-(-)-phé	5,5%
(R)-(+) -phé	4,0%

L'isolement de la phénylalanine s'est fait selon le schéma 4.1. La pureté du produit isolé et son enrichissement ont été contrôlés par spectrophotométrie UV (cf. figure 30). Le pouvoir rotatoire a été comparé avec un échantillon de phénylalanine pure.

Le taux d'enrichissement est inférieur à celui observé pour les mesures d'équilibre. On peut attribuer ce fait d'une part à une formation incomplète du complexe mixte et d'autre part à la possibilité d'une certaine perte d'activité optique pendant le processus d'isolement de l'acide aminé.

Schéma 4.1 L'ANTIRACEMISATION DE Phala.



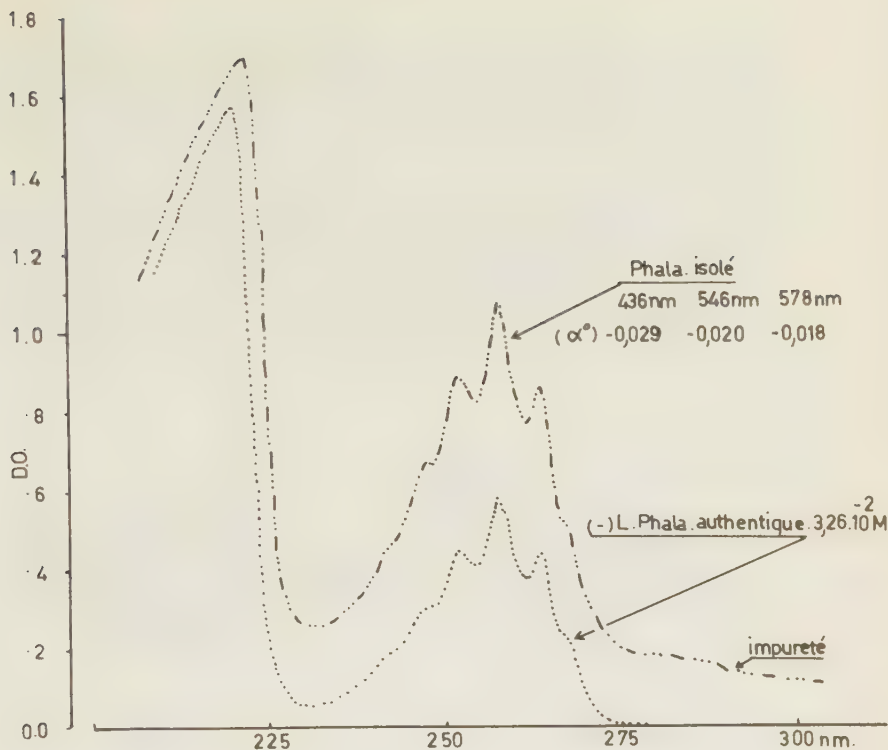


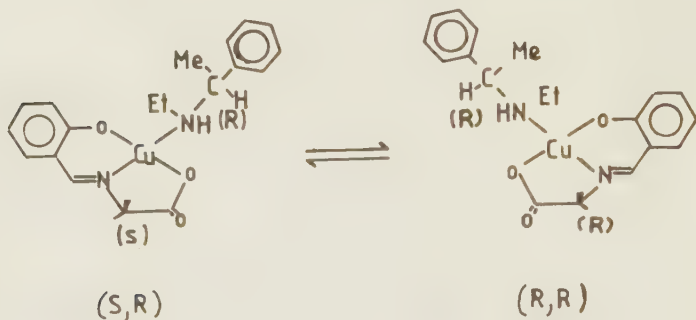
Fig.30 Isolement de phénylalanine dans la réaction d'anti-racémisation en présence de (+)-(R)-PicPEA

4.5. Discussion

La formation stéréosélective de complexes mixtes, la vitesse de racémisation et l'excès d'antipode dans le système formé de MLH_2O et des différentes amines optiquement actives lorsqu'il est à l'état d'équilibre, constituent la trame du chapitre 4. Tous les résultats obtenus ont été réunis dans le tableau 4.5.1. Nous ne discuterons que les résultats fournis par la N-éthylphényl-1-éthylamine (L_1 , ligand monodenté) et la N-(α -picolyl)-phényl-1-éthylamine (LL_1 , ligand bidenté).

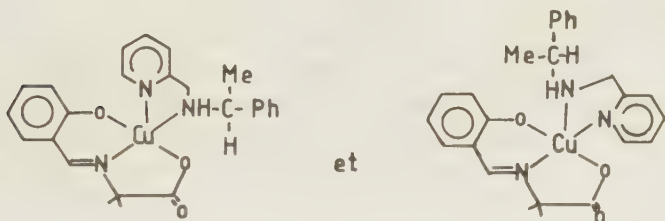
Nous laisserons de côté les autres ligands car les mesures dont ils ont été l'objet n'ont pas pu être effectuées avec suffisamment de précision pour permettre une discussion quantitative.

a) L_1 ne provoque qu'une faible sélectivité ; à l'équilibre, celle-ci est néanmoins significative, (2-3%). Si on admet que L_1 se coordonne dans le plan tétragonal et qu'un seul des deux énantiomères de L_1 est présent il ne peut exister à l'équilibre que deux isomères (diastéréomères) :



Nos résultats semblent indiquer que le diastéréomère de configuration (S,S) ou (R,R) est plus stable que le (R,S) ou (S,R). Il nous paraît pourtant possible d'interpréter ce fait car, d'une part les différences de stabilité entre les deux diastéréomères sont si faibles qu'elles peuvent n'être dues qu'à des effets secondaires comme la solvation, et d'autre part le ligand monodenté peut adopter un nombre infini de conformations puisque la rotation autour de l'axe de coordination est libre. Notons que le rapport des constantes d'équilibre $MLH_2O-(R)-$ ou (S)-amine, $K_{S,S}/K_{R,S} = 1,17$, coïncide, à l'erreur près, avec le rapport des deux antipodes de l'acide aminé après racémisation en présence de l'amine optiquement active $K_{S,S}/K_{S,R} = 1,06$.

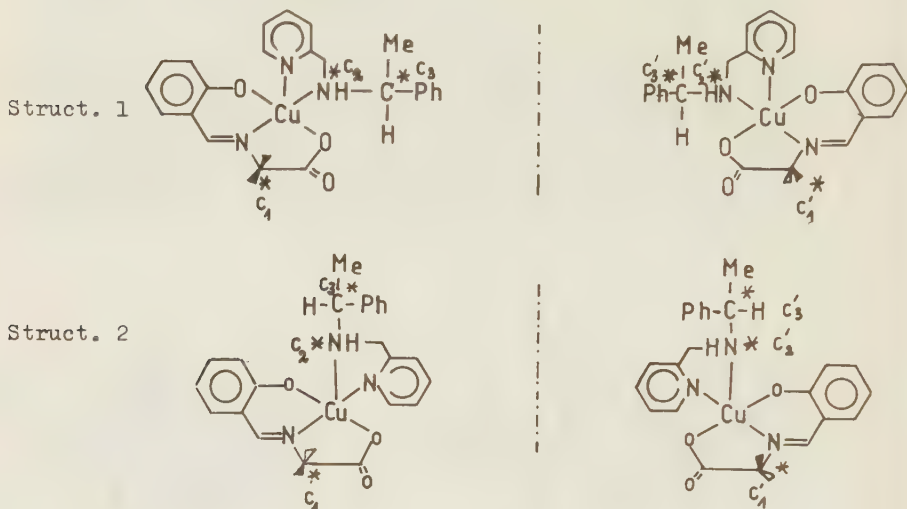
b) Le système devient plus rigide lorsque c'est LL_1 optiquement active qui est coordonnée à MLH_2O . La formation d'un cycle de chélation empêche la libre rotation du ligand autour de l'axe de coordination. On peut donc s'attendre à une augmentation de la stéréosélectivité, ce qui est effectivement le cas. Mais, comme le complexe mixte peut posséder deux isomères géométriques et que chacune de ces formes présente trois centres de chiralité, il existe 16 formes au plus, soit 8 paires d'énantiomères.



Une interprétation de la stéréosélectivité du système nous paraît donc difficile voire impossible. On peut aussi attribuer à ce grand nombre d'isomères possibles le fait que la sélectivité observée pour la formation des complexes mixtes avant la réaction de racémisation ($K_{S,S}/K_{R,S} = 1,07$) ne correspond pas au rapport des antipodes de l'acide aminé lorsque l'équilibre de racémisation du système est atteint ($K'_{R,S}/K'_{S,S} = 1,11$). En effet, il y a au plus 8 formes (4 paires d'énantiomères) dans le premier cas alors qu'il y en a 16 possibles dans le deuxième.

Malgré ces difficultés, les résultats obtenus permettent de tirer un certain nombre de conclusions intéressantes.

Schéma 4.2. Les isomères possibles du complexe mixte N-salicylidène-L-phénylalanine - PicPEA - Cu(II), avant et après la racémisation.



a) Après la racémisation:

	C ₁	C ₂	C ₃		C' ₁	C' ₂	C' ₃
Amine(R)	S	S	R ●)		R	R	R ●)
	S	R	R ●)		R	S	R ●)
	R	R	R		S	S	R
	R	S	R		S	R	R

Ces formes sont valables également aux deux structures ci-dessus, d'où 8 paires d'énantiomères sont possibles.

b) Avant la racémisation:

Les formes indiquées par ●), d'où 4 paires d'énantiomères sont possibles.

Ainsi la figure 26, dans laquelle la vitesse de racémisation est portée en fonction de la concentration des deux antipodes du ligand, indique que la vitesse de racémisation atteint une valeur limite à partir de laquelle la vitesse de la réaction reste constante, indépendamment de la concentration du ligand. On peut admettre que la vitesse devient constante quand le complexe mixte est formé pratiquement quantitativement.

Cette constatation prouve que la réaction ne se déroule que par l'intermédiaire du complexe mixte et que lorsque celui-ci est présent en quantité suffisante, et non par la racémisation de l'aquocomplexe issu d'une dissociation du complexe mixte. En effet il faudrait que la vitesse de racémisation décroisse linéairement pour des concentrations très élevées en ligand s'il s'agissait de la racémisation de l'aquocomplexe. La vitesse limite correspond donc à la vitesse de racémisation du complexe mixte.

On constate de plus dans cette figure 26 que les deux courbes se coupent en un point. Cela signifie que, pour le système comprenant un des antipodes de l'acide aminé et les deux énantiomères de l'amine, le diastéréomère S,S ou R,R est plus stable et plus réactif que le S,R ou R,S. Ceci a pour conséquence que, dans les systèmes contenant les deux antipodes de l'acide aminé, dont la configuration du C- α est à l'équilibre et un des deux antipodes de l'amine, c'est le diastéréomère S,R ou R,S qui est plus stable que le S,S ou R,R. On ne peut expliquer ceci que si on admet que la configuration absolue du complexe (polyèdre de coordination) est déterminée par l'amine de sorte que les composés S,R ou R,S dans le premier cas ne représentent pas des antipodes mais des diastéréomères par rapport aux composés S,R ou R,S du deuxième cas. Dans le premier cas, le carbone asymétrique de l'acide aminé représente un centre de chiralité rigide alors que dans le deuxième cas il est labile.

Tableau 4.5.1. Tableau récapitulatif

Ligand	$K_{\text{éq}}$	$k_{\text{rac}}^{(1)}$	Stéréosélectivité			
			$\gamma = k_S/k_R^{(1)}$	$\gamma' = k_S'/k_R'^{(1)}$	Stéréo-sélectivité	$\frac{k_{SS}}{k_{RS}} = \frac{k_{RR}}{k_{SR}}$
$L_1 =$ EtPEA	$K_{\text{rac}} = 132$ $K_S = 148$ $K_R = 126$	$k_{SS}' = 9,3 \cdot 10^{-6} \text{ min}^{-1(2)}$ $k_{SR}' = 8,3 \cdot 10^{-6} \text{ min}^{-1(2)}$	1,17 (- 93 cal) ⁵⁾	1,12 (?) (- 67 cal) ⁵⁾	2-3%	1,06
$LL_1 =$ PiPEA	$K_S = 586$ $K_R = 547$	$k_{SS}' = 4,05 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1(3)}$ $k_{SR}' = 3,65 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1(3)}$	1,07 (- 40 cal) ⁵⁾	1,11 (- 61 cal) ⁵⁾	15-17%	0,72
$LL_2 =$ 6-Me-PiPEA	$K_S = ?$ $K_R = ?$	$k_{SS}' = 2,55 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1(3)}$ $k_{SR}' = 1,80 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1(3)}$	—	1,40 (-199 cal) ⁵⁾	—	—
$LL_3 =$ N,N'-PEAdap	$K_S = 28,7$ $K_R = 13,5$	—	2,12(?) (-448 cal) ⁵⁾	—	5%	—
$LLL_1 =$ Pi-PyEA	—	—	—	—	—	—

1): toutes les mesures:effectuées avec le complexe de (s)-phénylalanine. Les indices R et S se rapportent à la configuration de l'amine.

- 2) : k_{rac} = constante de vitesse de pseudopremier ordre de MLL_1 pour $[EtPEA] = 0,19 \text{ M}$
- 3) : k_{rac} = constante de vitesse de pseudopremier ordre de $MLLL_1$ pour $[HN(CH_3)_2] = 0,05 \text{ M}$
- 4) : k_{SS}/k_{RS} indique le rapport des deux antipodes de l'acide aminé après la racémisation en présence du ligand optiquement actif.
- 5) : $\Delta \Delta G = -RT \log \chi$ ou $-RT \log \chi'$

5. TECHNIQUES DE MESURES ET PREPARATIONS DE LIGANDS

=====

5.1. Techniques de mesures

- 5.1.1. Spectroscopie UV et visible : spectrophotomètre UNICAM SP 800 pour l'UV et UNICAM SP 1800 pour le visible. Cuves de 0,1 cm et 4 cm.
- 5.1.2. Polarimétrie : polarimètre Perkin-Elmer 141 (longueurs d'onde de la lampe à Hg : 365, 436, 546 et 578 nm) cuve de 1 dm.
- 5.1.3. Spectre de résonnance magnétique nucléaire : Variant 60 A- Solvant CCl₄.
- 5.1.4. Spectroscopie IR : Perkin-Elmer 521- Disque KBr contenant de 0,3 à 0,5% de substance.
- 5.1.5. Chromatographe en phase gazeuse : Perkin-Elmer 900.
- 5.1.6. Mesure de pH : Potentiomètre Metrohm E 353 avec l'électrode de verre combinée. Radiomètre PHM 64 avec l'électrode type C.
- 5.1.7. Mesure de volumes : Burette automatique à piston Metrohm E 501.

5.2. Synthèses de ligands

- 5.2.1. Dédoublément de (R,S)-1-Phényléthylamine selon A.Ault [53]
a) Isomère (S)-1-Phényléthylamine :

Dissoudre 126 g (0,838 mole) d'acide L-tartrique dans un litre de méthanol, chauffer jusqu'à faible ébullition. Ajouter avec précaution à cette solution chaude 100 g (0,824 mole) (R,S)-1-Phényléthylamine pendant

30 minutes environ. Un précipité blanc commence à se former. Laisser reposer le mélange pendant une nuit. Décanter la solution surnageante. Deux sortes de cristaux se forment : d'une part une poudre fine cristallisée et d'autre part une croûte. L'analyse polarimétrique du solide montre qu'il s'agit de l'amine enrichie à 60% en forme (S). Verser 300 ml de méthanol sur l'ensemble du solide, chauffer à ébullition, laisser reposer 12 heures, décanter le liquide. Répéter ainsi 4 fois l'opération avec 200 ml, 100 ml, 100 ml et 50 ml respectivement. Finalement, récupérer un solide finement cristallisé : sec 34,5 g, $E_{\text{non corrigé}}$ 187°C.

Le bi-tartrate de l'amine est dissous dans environ 200 ml NaOH 2N et la solution est extraite trois fois avec des portions de 150 ml d'éther. La solution étherée est séchée sur BaO pendant une nuit. L'éther est évaporé et le résidu est distillé sous pression réduite : Eb./10 mmHg = 71°C ; rendement = 15,6% par rapport à l'isomère (S) initialement présent.

Rotation spécifique * (c= 0,92 dans benzène)

[nm]	589	578	546	436	365
$[\alpha]^{25^{\circ}\text{C}}$	-41,19	-42,92	-48,68	-81,72	-124,97

* Rotation spécifique : $[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha}{l \cdot c}$

T = température en degré Celsius

α = rotation mesurée en degrés

λ = longueur d'onde en nm

l = longueur de la cellule polarimétrique en dm

c = concentration de la substance (g/ml)

b) Isomère (R)-1-Phényléthylamine :

Les eaux-mères de la précipitation et de la purification de (S)-1-phényléthylamine sont réunies et évaporées à sec. L'amine est libérée avec NaOH, extraite et distillée comme sous 5.2.1.a). La quantité d'amine obtenue est de 85 g contenant 56% de l'amine (R) (48,1 g 0,4 mole en (R)). L'amine est dissoute dans 400 ml d'éthanol 95%, la solution est chauffée à ébullition, puis on ajoute goutte à goutte 40 g de H_2SO_4 98% ; on laisse reposer pendant une nuit. Le solide est filtré, lavé avec 20 ml d'éthanol 95% et séché à 100°C, (100,2 g). L'amine est libérée comme sous 5.2.1.a), sa pureté optique est de 70% environ. Cette opération est répétée avec 60 g de l'amine obtenue, utilisant 1280 ml d'éthanol à 95% et 28,2 g H_2SO_4 à 98%. Le liquide surnageant est décanté et le solide est traité deux fois avec 200 ml d'éthanol en chauffant à ébullition et en décantant le liquide après refroidissement. Finalement le solide est filtré et séché à 100°C ; rendement : 31 g. L'amine (R) est libérée comme sous 5.2.1.a). On obtient ainsi 19 g d'amine optiquement pure (rendement : 38%).

Rotations spécifiques :

$[\eta]$	589	578	546	436	365
$[\alpha]^{25^\circ C}$	+40,82	+42,63	+48,23	+81,50	+124,10

5.2.2. Synthèse de (S),(R)-L₁ (L₁= N-éthyl-1-phényléthylamine)
d'après Terent'ev [54]

Dans un Erlenmeyer rodé de 100 ml, un mélange de 23,75 g (0,196 mole) (S)-1-phényléthylamine, et 21,36 g (0,196 mole) de bromure d'éthyle dans 50 ml de méthanol est chauffé sous agitation à 38°C pendant 90 minutes. On laisse refroidir et amorce la cristallisation du sel

bromhydrate en frottant la paroi de l'Erlenmeyer avec une baguette de verre. Le solide est filtré puis recristallisé dans 30 ml de méthanol anhydre. Le poids du produit obtenu est de 15,3 g. Une deuxième fraction de 5,8 g est obtenue en concentrant le filtrat. Rendement : 46,8% (litt. : 60%) ; F. 185-190°C (non corrigée). Libérer l'amine comme sous 5.2.1.a); Eb./10 mmHg = 79°C, le poids de l'amine est de 3,5 g.

Rotations molaires :

$$[\alpha] = \frac{[\alpha]_{PM}}{100} ; \quad (c = 0,63 \text{ dans éthanol}) :$$

$[\alpha]_{nm}$	578	546	436	365
$[\alpha]_{24,5^{\circ}C}$	-76,94	-87,5	-151,8	-244,5
$[\alpha]_{litt.}$	-72,63	-	-143,60	-230,9

L'antipode (R) L_1 est préparé de la même manière.
Rendement : 52%

$[\alpha]_{nm}$	578	546	436	365
$[\alpha]_{mes.}^{24,5^{\circ}C}$	+77,20	+88,3	+152,9	+246,2

L'analyse par chromatographie en phase gazeuse (colonne ov 17 chauffée à 120°C) montre une pureté du produit de 99%. Le spectre RMN montre la présence d'un groupe éthyle dans la molécule. ($\tau = 7,6$ ppm pour CH_2 et $\tau = 8,9$ pour CH_3).

5.2.3. Synthèse de LL_1 ($LL_1 = \alpha$ -picolyl-(R),(S)-1-phényléthylamine)

Les amines optiquement actives (R) et (S), et racémiques (R,S) sont préparées d'après le mode opératoire suivant:
16,2 g (0,15 mole) pyridine-2-aldéhyde (Fluka AG, redistillée Eb./11mmHg = 58-60°C), et 18,3 g 1-phényléthyl-

amine sont dissous dans du benzène 50 ml. L'eau est éliminée par distillation azéotropique. Le benzène est évaporé sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 50 ml d'éthanol anhydre et introduit dans une bombe de Parr. Le produit est réduit sous une pression d'hydrogène de 5 atm. en présence de PtO_2 comme catalyseur, la réduction dure 24 heures.

Après filtration du catalyseur, 25 ml de HCl 36% sont ajoutés, puis la solution est évaporée à sec. Le résidu est recristallisé dans 600 ml d'éthanol 95%. Rendement: 17 g = 39% de la théorie. La titration du sel chlorhydrate par une solution de NaOH montre deux sauts ($\text{pK}_{a1} = 2,41$; $\text{pK}_{a2} = 7,78$).

Les rotations spécifiques mesurées de (R) et de (S) LL_2 sont : ($c = 0,19$ dans eau:éthanol 95% (1:1))

[nm]	578	546	436	365
(R) $[\alpha]^{23^\circ\text{C}}$	+53,9	+61,4	+111,0	+192,2
(S) $[\alpha]^{23^\circ\text{C}}$	-54,3	-63,0	-113,0	-193,6

5.2.4. Synthèse de LL_2 ($\text{LL}_2 = 6\text{-Me-}\alpha\text{-picolyl-(R),(S)\text{-phényl-éthylamine}}$)

Les produits (R)- et (S)- LL_2 sont synthétisés d'une manière analogue à celle indiquée sous 5.2.3., utilisant le 6-méthyl pyridine-2-aldéhyde (Aldrich Europe) à la place de pyridine-2-aldéhyde. Le chlorhydrate de LL_2 est difficile à cristalliser. Nous avons évaporé à sec le mélange réactionnel et conservé ce sel très hygroscopique dans un dessiccateur sur P_2O_5 . La courbe de titration du sel chlorhydrate de LL_2 montre la présence d'une impureté, vraisemblablement le chlorhydrate du 1-phényléthylamine n'ayant pas réagi.

Les rotations spécifiques de (R)- et (S)-LL₂ dans l'eau:alcool (1:1) sont :

[nm]	578	849	436	365
(R) [α] _D ^{24°C}	+62,9	+71,5	+130,1	+227,2
(S) [α] _D ^{24°C}	-58,7	-68,3	-125,9	-220,5

5.2.5. Synthèse de LL₃ (LL₃ = N,N'-bis-(R) ou (S)-1-phényléthyl-1,3-diaminopropane) selon Terent'ev [54]

12 g (0,099 mole) 1,3-dibromopropane et 40 g 1-phényléthylamine (R) ou (S) sont placés dans un Erlenmeyer rodé de 250 ml, et dilués avec 50 ml de méthanol redistillé. Le mélange est chauffé à reflux pendant 30 minutes, puis le méthanol est enlevé par distillation. Le résidu est chauffé dans un bain d'huile à 160-170°C jusqu'à ce que le dibromhydrate précipite. Le solide est filtré et recristallisé dans 50 ml de méthanol anhydre, 5,5 g = 25% ; F. = 258-259°C (non corrigé). La détermination du poids moléculaire par une titration acide-base donne une valeur de 440 (PM_{calc.} = 444,26) et pK_{a1} = 7,50 ; pK_{a2} = 9,15.

Les rotations spécifiques des diamines (R) et (S) dans un mélange eau:alcool (1:1) sont : (c = 0,16)

[nm]	589	578	546	436	365
(R) [α] _D ^{25°C}	+79,11	+83,15	+94,51	+163,90	+264,10
(S) [α] _D ^{25°C}	-79,94	-83,92	-95,69	-165,47	-266,02

5.2.6. Isolement de phénylalanine antiracémisée

Dans 150 ml d'eau distillée, dégazée, 2,3 g NaOH sont dissous et une solution concentrée du chlorhydrate de diméthylamine est ajoutée jusqu'à pH = 10,7. Une deu-

xième solution contenant 0,401 g ($1,15 \cdot 10^{-3}$ mole) du complexe $[\text{Cu}(\text{sal}-(\text{R},\text{S})\text{-phala})\text{H}_2\text{O}]$ dans 100 ml d'un mélange dioxane:éthanol (1:1) et une troisième contenant 3,694 g ($1,29 \cdot 10^{-2}$ mole) du chlorhydrate de (R)-LL₁ et 1 g NaOH dans 100 ml d'éthanol 95% sont préparées. Ces trois solutions sont mélangées dans un ballon jaugé de 500 ml et le volume est amené au trait de jauge avec de l'eau. La variation de la rotation est mesurée de temps en temps à l'aide d'une cuve de 1 cm.

[nm]	578	546	436
départ	+0,044	+0,052	+0,091
fin	+0,041	+0,048	+0,084 $\Delta t \approx 70$ h.

Lorsque les rotations ne changent plus, le "pH" du mélange est amené à 5,8 avec HCl 2N et la solution est alors introduite dans une colonne ($d = 30$ cm, $\phi = 2,5$ cm) de résine cationique Dowex 50x8 200-400 mesh chargée en Na^+ . Laver avec 250 ml H_2O . L'éluat est concentré de moitié, puis 40 ml HCl 6N sont ajoutés pour hydrolyser le complexe. Evaporer à sec. Le résidu est extrait trois fois avec 50 ml d'éthanol chaque fois, les extraits éthanoliques sont évaporés à sec. Le résidu est repris dans 20 ml H_2O , et introduit dans une colonne Dowex 50x8 200-400 mesh chargée en H^+ ($d = 15$ cm et $\phi = 2,5$ cm). La colonne est lavée avec de l'eau jusqu'à neutralité. La phénylalanine est éluée avec 150 ml de NH_3 1N, l'éluat est évaporé à sec. Le résidu jaunâtre est lavé 3 fois avec 20 ml d'éther puis dissous dans 125 ml d'éthanol à chaud. Après refroidissement l'acide aminé est précipité en ajoutant 100 ml d'éther. La phénylalanine est filtrée et séchée : 32 mg = 17% du rendement théorique.

Pureté optique du produit : Une solution aqueuse $5,23.10^{-2}$ M du produit obtenu montre les rotations suivantes :

$[\eta]$	436	546	578
$[\alpha]^{24^{\circ}\text{C}}$	-0,029°	-0,020°	-0,018°

En comparaison avec un échantillon de phénylalanine optiquement pure on peut déduire des valeurs obtenues un enrichissement optique de 6% environ.

Remarque : par le procédé ci-dessus, il ne nous était pas possible d'obtenir la phénylalanine pure (voir le spectre). Il est également possible que la phénylalanine subisse une certaine racémisation pendant les différentes opérations ce qui expliquerait le taux d'activation relativement faible : 6% par rapport aux 16% déterminés par mesure directe du complexe. Dans un deuxième essai l'acide aminé était isolé par chromatographie sur échangeur de cation utilisant un tampon citrate comme éluant (acide citrique 105 g, HCl concentré 58 ml, NaOH jusqu'à pH= 5, H₂O jusqu'à 5000 ml). Un mélange équilibré de MLH₂O:LL₁ (1:1) donnait un enrichissement optique de 6% ce qui correspond à une activation d'environ 26% lorsque l'on tient compte du taux de formation de complexe mixte dans le mélange d'équilibres.

5.2.7. Synthèse de (R,S)-1-pyridine éthylamine

d'après Craig et Hixon [55]

(R,S)-1-pyridine éthylamine a été préparée selon la méthode de Craig et Hixon [55].

25 g (0,206 mole) de 2-acétylpyridine sont mélangés (Fluka SA) sans purification préalable avec 14,34 g (0,206 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine. 150 ml

d'une solution saturée de carbonate de potassium sont ajoutées sous agitation et à 60°C , on laisse alors réagir pendant 15 minutes, puis on évapore à sec. Le solide est dissous dans 50 ml de benzène à chaud, et filtré immédiatement sur un papier filtre. Le résidu est lavé trois fois avec 20 ml de benzène chaud. Les filtrats et lavages réunis sont concentrés à 50 ml environ. On laisse cristalliser au frigo. Le poids de l'oxime du 2-acétylpyridine obtenue est de 22,5 g (F. : $118-120^{\circ}\text{C}$, F. de [55] : 120°C) soit un rendement de 80%.

Dans un ballon à trois cols rodés de 500 ml muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant à double parois et d'une ampoule à brome, on introduit 22,5 g (0,165 mole) de l'oxime de 2-acétylpyridine dans 150 ml d'éthanol 95%. Sous agitation on ajoute alternativement des portions d'acide acétique glacial et du zinc en poudre pendant trois heures. La réduction est très violente au début de la réaction. On arrête les adjonctions après avoir utilisé 160 g de zinc et 160 g d'acide acétique glacial. Le mélange est laissé pendant 24 heures sous agitation à 80°C . Après refroidissement on filtre le zinc en excès, ensuite le filtrat est évaporé à sec. Au résidu on ajoute 150 ml d'eau, puis on évapore de nouveau jusqu'à sec afin d'éliminer au mieux l'acide acétique. Le solide est repris dans 200 ml d'eau, la solution est versée dans un extracteur liquide-liquide, après avoir rendu la solution basique en ajoutant 18 g NaOH solide. On extrait alors à l'éther en continu pendant une nuit. La solution étherée est séchée sur Na_2SO_4 anhydre, puis le résidu est distillé dans un Claisen vigreux de 50 ml. Un liquide distille à $75-76^{\circ}\text{C}$ sous 11 mmHg. Rendement : 17,3 g soit 86% de la théorie. ($E_{b_{\text{litt.}}}/760 \text{ mmHg} = 197-201^{\circ}\text{C}$ [56]). La détermination du poids moléculaire par une titration acide-base donne une valeur de 120-121 ($PM_{\text{calc.}} = 122,14$).

5.2.8. Dédoublément de (R,S)-1-pyridine éthylamine

a) (S)-(-)-1-pyridine éthylamine

Ce dédoublément est effectué d'une manière analogue à celle de la (R,S)-phényléthylamine, cité sous 5.2.1.

15 g (0,123 mole) de (R,S)-1-pyridine éthylamine sont mélangés avec 200 ml d'une solution méthanol: acétone (1:1) contenant 18,4 g (0,123 mole) d'acide L(+) tartrique. Le mélange est porté à ébullition pendant 15 minutes, puis on y ajoute de l'acétone jusqu'à ce que la cristallisation commence, on laisse cristalliser à température ambiante. Le solide est filtré et séché. On recrystallise 5 fois dans l'éthanol 95% en choisissant la quantité de solvant sur la base de la solubilité du sel tartrate d'amine qui est 6 g dans 300 ml d'éthanol chaud. Après trois ou quatre recrystallisations, on décompose le sel diastéréomère en introduisant environ 1 g de sel dissous dans un peu d'eau, dans une colonne ($d = 10 \text{ cm}$; $\phi = 2 \text{ cm}$) de résine anionique Dowex 1x4 50-100 mesh chargée en OH^- . La colonne est lavée avec 50 ml d'eau environ, puis l'éluat est concentré à 10 ml environ. On mesure la rotation de la solution. Pour la détermination de la concentration, 3 ml de la solution sont prélevés et mélangés avec 5 ml de HCl 0,0502 N, puis titrés en retour avec NaOH. A l'aide de ces mesures les rotations spécifiques de (S)-(-)-1-pyridine éthylamine en solution aqueuse peuvent être calculées. Les valeurs obtenues ne changent plus après la 5^{ième} et la 6^{ième} recrystallisation :

$[\eta]$	589	578	855	436	365
$[\alpha]^{24^\circ\text{C}}$	-28,2	-29,1	-33,4	-56,2	-83,4

Le reste du sel tartrate est dissous dans NaOH dil. en excès et la solution est placée dans un extracteur liquide-liquide. Après extraction à l'éther pendant 8 heures, la solution étherée est séchée sur Na_2SO_4 anhydre, et évaporée. L'amine est distillée dans un four à boules. 8 g du sel de tartrate donnent ainsi 3,5 g de l'amine, soit un rendement de 23%, par rapport à la quantité initialement engagée. Les rotations spécifiques de l'amine pure dans l'éthanol absolu sont :

$[\eta]_{\text{nm}}$	589	578	855	436	365
$[\alpha]^{21^\circ\text{C}}$	-25,9	-26,9	-30,4	-48,6	-63,2

Valeur de la littérature [57] $[\alpha]^{20^\circ\text{C}} = -28,5^\circ$ dans l'éthanol. 589

b) (R)-(+)-1-pyridine éthylamine

Le filtrat de la première recristallisation et les eaux-mères des recristallisations sont réunis et évaporés à sec. L'amine est libérée comme décrit sous 5.2.7.a). On récupère ainsi 7 g d'amine. L'opération du dédoublement est effectuée comme pour l'isomère (S)-(-), en remplaçant l'acide L(+) tartrique par son antipode optique non naturel D(-). On recristallise six fois le sel tartrate dans l'éthanol 95% jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de changement de rotation spécifique (dans l'eau) :

$[\eta]_{\text{nm}}$	589	578	855	436	365
$[\alpha]^{21^\circ\text{C}}$	+28,0	+28,7	+33,0	+55,5	+84,0

et dans l'éthanol absolu :

[nm]	589	578	855	436	365
[α] ^{21°C}	+25,6	+26,6	+30,2	+48,0	+62,2

Le rendement du dédoublement est de 2 g soit 28%.

5.2.9. Synthèse de (R)-(+)-1-pyridine éthyl-α-picolyyl amine
(R-(+)-LLL₃)

Dans 50 ml d'éthanol redistillé, on mélange 0,75 g ($6,19 \cdot 10^{-3}$ mole) de (R)-(+)-1-pyridine éthylamine avec 0,66 g ($6,16 \cdot 10^{-3}$ mole) pyridine-2-aldéhyde. Le mélange est chauffé à ébullition pendant 10 minutes, puis refroidi. Le mélange réactionnel est placé dans une bombe de Parr et hydrogéné à 5 atm. pendant 12 heures en présence de 0,1 g de platine sur carbone comme catalyseur. Le catalyseur est filtré sur un creuset en verre fritté, et au filtrat concentré, on ajoute 3 ml de HCl concentré puis on évapore à sec. Le solide est séché sur P₂O₅ sous vide. La détermination du poids moléculaire par titration acide-base donne une valeur de 320 (PM_{calc.} = 321,75). Les rotations spécifiques du dichlorhydrate de cette amine dans un mélange eau:alcool (1:1) sont :

[nm]	589	578	546	436	365
[α]	+50,9	+36,4	+43,6	+80,0	+145,0

6. RESUME

=====

Le présent travail rend compte de l'étude de la catalyse de la réaction de racémisation d'acides aminés par formation de complexes métalliques de bases de Schiff. Nous avons choisi comme système modèle le complexe $[Cu((S)\text{-phé-sal})H_2O]$ qui s'obtient à partir de Cu^{2+} et de la base de Schiff formée par la condensation de salicylaldéhyde et de (S)-phénylalanine.

L'introduction donne un aperçu des études sur les réactions de racémisation dans des systèmes catalytiques.

Le deuxième chapitre fait état des propriétés chimiques et physiques de $[Cu((S)\text{-phé-sal})H_2O]$ à l'état solide, à savoir sa solubilité et son comportement dans l'IR et l'UV. Il contient également les mesures d'équilibres de formation de l'hydroxycomplexe et des complexes mixtes avec des ligands monodentés comme la pyridine.

Le troisième chapitre consiste en l'étude cinétique de la réaction de racémisation de $[Cu((S)\text{-phé-sal})H_2O]$ dans un milieu tamponné par un mélange de diméthylamine (B) et de son acide conjugué (BH). A $pH \approx 10$ et à $25^\circ C$, la loi cinétique suivante reflète la réaction de racémisation :

$$v_{obs} = [MLOH](28,7[OH^-] + 1,3[B]) + [MLB](17[OH^-] + 0,3[B])$$

où MLOH et MLB sont respectivement l'hydroxycomplexe et le complexe mixte avec la diméthylamine.

L'essentiel du quatrième chapitre est la mise en évidence d'une sélectivité cinétique se traduisant par une différence de vitesses de réaction pour chacun des antipodes d'une amine bidentée.

Les divers synthèses et dédoublements des ligands sont consignés dans le chapitre cinq.

BIBLIOGRAPHIE

=====

- [1] R.H.Holm, dans "Inorganic Biochemistry", Vol.2, chap 31,
G.L.Eichhorn édit., Elsevier, New-York (1973)
- [2] F.Jursik & B.Hajek, Chem.Listy 68, 23, (1974)
- [3] C.Ettling, Liebigs Ann.Chem. 35, 241 (1840)
- [4] M.Ikawa & S.Snell, J.Amer.chem.Soc. 76, 653 (1954)
- [5] G.L.Eichhorn & N.D.Marchand, J.Amer.chem.Soc. 78,
2688 (1956)
- [6] A.Nakahara, J.chem.Soc. Japan 32, 1195 (1959)
- [7] M.Kishita, A.Nakahara & M.Kubo, Austral.J.Chemistry
17, 810 (1964)
- [8] T.Ueki, T.Ashida & M.Kakudo, Acta cryst. 22, 870
(1967)
- [9] R.C.Burrows & J.C.Bailar, J.chem.Soc. Japan 88,
4150 (1966)
- [10] R.C.Burrows & J.C.Bailar, J.Inorg.nucl.Chemistry
29, 709 (1967)
- [11] Y.Nakao, S.Sakurai & A.Nakahara, J.chem.Soc. Japan
40, 1639 (1967)
- [12] M.J.O'Connor, R.E.Ernst, J.E.Schoenborn & R.H.Holm,
J.chem.Soc. Japan 90, 1744 (1968)
- [13] G.N.Weinstein, M.J.O'Connor & R.H.Holm, Inorg.Chemistry
9, 2104 (1970)
- [14] K.S.Bai & D.L.Leusing, J.Amer.chem.Soc. 89, 6126
(1967)
- [15] F.Jursik & B.Hajek, Coll.czeckoslov.chem.Comm. 37,
1651 (1972)
- [16] G.O.Carlisle, A.Sayamal, K.K.Ganguli & T.J.Theriot,
J.Inorg.nucl.Chemistry 34, 2761 (1972)

- [17] P.Pfeiffer, W.Offermann & H.Werner, J.prakt.Chem. 159, 313 (1942)
- [18] J.Olivard, D.E.Metzler & E.E.Snell, J.biol.Chemistry 199, 669 (1952)
- [19] S.Yoshikawa, K.Kuga, Y.Ueda, M.Goto & H.Sugiyama, Kogyo Kagaku Zasshi 70, 331 (1967)
- [20] A.Makato & E.Sakae, Bull.chem.Soc. Japan 42, 2628 (1969)
- [21] E.H.Abbott & A.E.Martell, J.Amer.chem.Soc. 92, 5845 (1970)
- [22] J.R.Cornin, Thèse, Institut de Technologie de l'Illinois 1968 (Chem.Abstr. 71, 43.791s)
- [23] K.Bernauer, dans "Topics in current Chemistry" Vol.65 p.1-35, Springer Verlag F.L.Boschke édit., Berlin Heidelberg 1976
- [24] J.Haefli, Thèse, Université de Neuchâtel 1975
- [25] K.Bernauer, communication privée
- [26] A.J.Gordon & R.A.Ford "The Chemist Companion", p.45, Willey, New-York 1972
- [27] J.B.Longenecker & E.E.Snell, Proc.natl.Acad.Sci. 42, 221 (1956)
- [27'] Y.N.Belokow, V.M.Bellikov, S.V.Vitt, M.M.Dolgaya & T.F.Saval'eva, Chem.Comm. 86, (1975)
- [28] G.O.Carlisle, K.K.Ganguli & L.J.Theriot, Inorg.nucl.chem.Letters 7, 527 (1971)
- [29] M.Kato, H.B.Jonassen & J.C.Farming, Chem.Review 64, 99 (1964)
- [30] G.A.Barlay & B.F.Hoskins, J.chem.Soc. 1965, 1979
- [31] R.D.Gillard & R.Wotton, J.chem:Soc. (B) 1970, 364
- [32] D.Heinert & A.E.Martell, J.Amer.chem.Soc. 85, 192 (1963)

- [33] D.H.Busch & J.C.Bailar, J.Amer.chem.Soc. 75, 4574 (1953)
- [34] H.B.Jonassen, R.E.Reeves & L.Sogel, J.Amer.chem.Soc. 77, 2748 (1955)
- [35] B.Bosnich, R.D.Gillard, E.D.Mc.Kenzie & G.A.Webb, J.chem.Soc. (A), 1966, 1335
- [36] B.R.James, M.Parris & R.J.P.Williams, J.chem.Soc. 1961, 4630
- [37] R.W.Hay & K.B.Nolan, J.chem.Soc. Dalton 1974, 2542
- [38] J.P.Facker, Inorg.Chemistry 2, 266 (1963)
- [39] J.P.Greenstein & M.Winitz, "Chemistry of the Amino Acids", Wiley, New-York 1961
- [40] J.L.Bada, J.Amer.chem.Soc. 94, 1371 (1972)
- [41] H.Matsuo, Y.Kawazoe & T.Tatsumo, chem.Pharm.Bull. Japan 18, 1788 (1970)
- [42] D.H.Busch & D.H.Williams, J.Amer.chem.Soc. 87, 4644 (1965)
- [43] W.E.Keyes & J.I.Legg, J.Amer.chem.Soc. 95, 343 (1973)
- [44] L.E.Erickson, A.J.Dappen & J.C.Uhlenhopp, J.Amer.chem. Soc. 91, 2510 (1959)
- [45] R.D.Gillard & D.A.Phipps, Chem.Comm. 1970, 800
- [46] H.A.Benesi & J.H.Hildenbrand, J.Amer.chem.Soc. 71, 2703 (1949)
- [47] R.L.Dutton & D.De, J.Indian chem.Soc. 46, 62 (1969)
- [48] K.Harada & J.I.Oh-Hashi, J.org.Chemistry 32, 1103 (1967)
- [49] M.C.Lim, E.Sinn & R.R.Martin, Inorg.Chemistry 15, 807 (1976)
- [50] D.Heinert & A.E.Martell, J.Amer.chem.Soc. 84, 3257 (1962)

- [51] J.A.Berson & M.A.Greenbaum, J.Amer.chem.Soc. 79, 2340 (1957)
- [52] J.E.Hix & M.M.Jones, J.Amer.chem.Soc. 90, 1723 (1968)
- [53] A.Ault, J.Chem. Ed. 42, 269 (1965)
- [54] A.P.Terent'ev & E.G.Rukhadze, Z. obsc.Chim. 38, 715 (1968)
- [55] L.C.Craig & R.M.Hixon, J.Amer.chem.Soc. 53, 4368 (1931)
- [56] J.D.Bower & J.R.Ramage, J.chem.Soc. 1955, 2834
- [57] O.Cervinka, O.Belovsky & L.Kara'lova', Z.Chem. 10, 69 (1970)

